

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 N° 163

(Travail du Laboratoire de Bactériologie de la XIV^e Région)

Etude Expérimentale
des
Stades Histologiques Initiaux
des Hépatites Chroniques
(Contribution au problème de l'Histogénèse des cirrhoses)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 3 Juillet 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René PROUST

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Bactériologie

Né le 1^{er} Août 1913

à Aumale (Algérie)



IMPRIMERIE DES FACULTÉS

67^{ter}, Rue de Marseille

LYON

1939

ETUDE EXPÉRIMENTALE
DES STADES HISTOLOGIQUES INITIAUX
DES HÉPATITES CHRONIQUES
(Contribution au problème de l'Histogénèse des cirrhoses)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ
 PIC. CONDAMIN, PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND.
 TIXIER. COLLET. GAYET. CLUZET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	COURMONT.
Chimie biologique et médicale	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	J.-F. MARTIN
Médecine légale	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAUX.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUlt	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSSEL	JOSSERAND	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NOËL, Président; J. F. MARTIN, JOSSERAND, LEVRAT, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 N° 163

(Travail du Laboratoire de Bactériologie de la XIV^e Région)

Etude Expérimentale
des
Stades Histologiques Initiaux
des Hépatites Chroniques
(Contribution au problème de l'Histogénèse des cirrhoses)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 3 Juillet 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

René PROUST

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Bactériologie

Né le 1^{er} Août 1913

à Aumale (Algérie)



IMPRIMERIE DES FACULTÉS
67^{ter}, Rue de Marseille
LYON

1939



A LA MEMOIRE DE MON PERE

Mort pour la France

A MA MERE

A MA FIANCEE

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, nous tenons à évoquer notre entrée au Laboratoire de Bactériologie de l'Ecole du Service de Santé Militaire. Il y a plus de deux ans, Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel MEERSSEMAN, professeur agrégé du Val-de-Grâce, nous a fait le grand honneur de nous y recevoir, nous permettant ainsi de vivre à ses côtés dans une atmosphère de travail. Grâce à ses conseils éclairés, nous avons pu nous convaincre rapidement des règles rigoureuses auxquelles toute recherche expérimentale est soumise. Nous serions heureux et fier aujourd'hui de lui présenter son œuvre, en un travail dont la perfection aurait fait honneur au savant qu'il est, et à la confiance qu'il nous a témoignée. Qu'il veuille bien quand même nous permettre de le lui dédier, en témoignage de notre reconnaissance infinie, de notre admiration et de notre respectueux attachement.

Près de lui, nous avons trouvé, Monsieur le Médecin Capitaine LEMAISTRE, médecin des Hôpitaux militaires. Nous le remercions vivement de ses conseils dont il a bien voulu nous faire profiter. Ce n'est pas sans regret que nous avons assisté à son départ et c'est pourquoi, nous éprouvons une grande joie, en

ce jour, de pouvoir lui témoigner notre reconnaissance et notre entier dévouement.

Que Monsieur le Professeur NOËL, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, veuille bien accepter l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

« Jamais, nous ne devons oublier que les faits dont nous nous occupons sont mouvants, qu'aucune formule ne peut les fixer, les définir, que nous n'en apercevons qu'un tronçon, que les commencements nous échappent, que le phénomène se modifie entre nos mains et, par conséquent, que ce que nous prononçons, ce que nous imprimons n'est qu'une traduction maladroite, incomplète, d'un aspect momentané, d'une seconde au cadran illimité du temps. »

Charles NICOLLE.

Dans ce travail, nous nous proposons d'apporter une modeste contribution à l'étude expérimentale des hépatites chroniques toxi-infectieuses.

Notre intention n'a pas été de faire une étude générale et complète des différents processus réactionnels du tissu hépatique aux agents morbides. Sur les conseils de notre Maître, M. le Médecin Lieutenant-Colonel MEERSSEMAN, notre principal but fut de distinguer parmi ces réactions quelles sont les premières en date dont l'évolution conduit à la cirrhose.

Le sujet que nous avons abordé, a donné naissance

à des conceptions qui ne diffèrent non pas par des détails, mais par les données sur lesquelles elles reposent. C'est ce qui fait toute l'acuité du problème. Nous n'avons pas la prétention d'y donner une solution définitive. Nous rapporterons simplement en toute objectivité, le résultat de nos expériences en essayant d'en dégager quelques constatations.

La première partie de ce travail est consacrée à un rappel historique et des théories déjà en présence. En second lieu, nous donnerons un résumé des notions d'histo-physiologie normales du lobule hépatique avec les constatations que nous avons pu faire au cours de nos recherches, et les modes de réactions des éléments du lobule à la maladie. Dans un troisième chapitre, on trouvera exposé les techniques et les résultats. Et pour terminer nous esquisserons un exposé critique des hypothèses et conclusions que ces observations nous ont suggérées.

CHAPITRE I

1° GÉNÉRALITÉS.

2° HISTORIQUE.

3° LES THÉORIES.

1. - Généralités

Un nombre considérable de travaux a déjà été consacré à la reproduction expérimentale des cirrhoses, ce qui nous montre que les résultats ne furent pas aussi probants, que l'auraient désiré les auteurs. Cela tient à différents facteurs. S'il est vrai que « les cirrhoses sont surtout des maladies de l'homme, difficiles à provoquer chez les animaux, du moins chez les animaux de laboratoire », comme l'écrivent Fiessinger N. et Albot G., il n'est pas moins vrai que les techniques employées ont contribué pour une large part à partager les auteurs.

Il faut attendre les travaux de Noël pour avoir un test précis et sensible de l'altération cellulaire. Bien qu'avec les techniques mitochondriales, nous possédions actuellement un critère d'une valeur exceptionnelle, l'expérimentation reste cependant souvent infidèle. Nous pensons qu'il faut expliquer cette divergence dans les opinions, par la différence des conceptions qui préside à l'interprétation des faits. Les auteurs, en effet, accordent une signification différente aux mots qu'ils emploient. Il importe donc, avant de commencer ce travail, de dire ce que nous entendons par inflammation et cirrhose.

a) *L'inflammation.*

Letulle écrit qu' « elle est caractérisée par la série des désordres matériels dégénératifs et réactionnels,

résultant de l'injure des actions mécaniques ou toxiques sur les organes vivants. »

Dé son côté, Roussy en fait « un ensemble de phénomènes réactionnels (phénomènes cellulaires et intercellulaires, phénomènes vasculaires et intervasculaires) dont aucun pris isolément ne suffit à la définir ».

Nous ne voulons pas ici reprendre ces définitions. En l'état actuel de nos connaissances nous pensons qu'il est préférable d'essayer de comprendre ce que l'on entend par inflammation. Pour ce faire, il faut bien se pénétrer de cette idée que l'inflammation et l'infection ne sont pas les termes synonymes, l'inflammation pouvant tirer son origine non seulement de l'infection, mais de causes mécaniques et toxiques d'origine exogène ou endogène. Son domaine est encore considérablement étendu si l'on considère que, dans l'inflammation, il y a toujours une lésion locale et des lésions réactionnelles. La lésion d'attaque n'est pas toujours cellulaire, il est souvent nécessaire de la rechercher dans le milieu intercellulaire. D'où la caducité des anciennes théories : théorie cellulaire de Virchow, théorie vasculaire de Connheim, qui n'envisagent qu'une partie restreinte du problème.

Actuellement, nous ne retrouvons plus à la base, la cellule, ni même le tissu, cet « ensemble d'éléments ayant les mêmes propriétés et les mêmes aptitudes morbides », mais un « complexe vivant » comprenant l'ensemble des différents tissus. C'est le « complexe épithélio-conjonctif ». C'est pourquoi nous admettons que « si la cellule, les tissus sont des unités vi-

tales, l'inflammation est la réaction du complexe épithélio-conjonctif à la maladie ».

b) *La cirrhose.*

Le mot a été créé par Laennec pour désigner un état morbide du foie qu'il fut le premier à constater. Cet auteur désignait ainsi les granulations d'un jaune roux que l'on rencontre sur un foie atteint de sclérose atrophique. Mais, tout en continuant à désigner la maladie première, décrite par Laennec, le sens se modifia et bientôt cirrhose devint synonyme de sclérose.

C'est donc par un abus de langage que l'on s'est servi du mot cirrhose pour désigner des états morbides différents, mais ayant pour trait commun la sclérose. C'est la raison pour laquelle on fut amené à décrire, au niveau du foie, différentes cirrhoses. Celle de Laennec fut alors qualifiée d'atrophique par opposition à d'autres affections présentant des caractères cliniques plus ou moins semblables, mais s'accompagnant d'hypertrophie de la glande hépatique.

Cette étiquette de cirrhose fut même donnée en clinique à des affections viscérales fort disparates, ayant seulement comme trait d'union, au point de vue histopathologique, la production d'un tissu de sclérose. Alors le clinicien décrivit des cirrhoses de différents viscères, en particulier la cirrhose splénique.

Or, il n'en est rien. La maladie décrite par Laennec a des caractères trop spécifiques pour que nous ne conservions pas au mot « cirrhose » son sens premier. Afin de bien nous pénétrer de cette idée, nous som-

mes amené à envisager successivement ce que l'on doit appeler cirrhose et sclérose.

« La sclérose », écrivent Roussy, Leroux et Oberling (1933), « est due à une production abondante de substance de soutien : collagène, élastine, fibres névrogliques. Pratiquement, c'est la substance collagène qui est le plus souvent en cause, si bien qu'en employant le terme de sclérose tout court, c'est toujours l'abondance de collagène que l'on envisage. Les processus de sclérose apparaissent donc comme le résultat de la plupart des lésions inflammatoires. »

Déjà en 1929, Oberling en avait fait la « sequelle d'une inflammation même aiguë » et il la séparait nettement de la cirrhose, qui pour cet auteur était un « ensemble de processus dégénératifs sclérosants et hyperplasiques, qui a la signification d'une inflammation chronique parenchymateuse ».

Plauchu dans sa thèse (1934) arrive à cette définition plus générale et par suite plus approchante de la réalité en écrivant que « la sclérose est une déviation pathologique des processus physiologiques d'évolution ou de reconstruction normale du tissu conjunctivo-vasculaire ».

Par conséquent, nous voyons que le domaine de la sclérose est relativement bien délimité et nous allons voir que dans la genèse de la cirrhose d'autres processus entrent en ligne de compte.

La cirrhose n'est pas caractérisée uniquement par la sclérose. Quand nous parcourons, d'une part, la

littérature relative à cette question, et que, d'autre part, nous examinons sous le microscope une préparation de foie cirrhotique, nous nous apercevons rapidement qu'au niveau de ce foie deux processus (processus de dégénérescence cellulaire et processus de réaction interstitielle) s'intriquent d'une façon si intime, qu'il nous est alors impossible ou pour le moins extrêmement difficile d'essayer de délimiter la responsabilité et l'interaction réciproque de l'un et de l'autre dans la production de cet état anatomique définitif.

Cette observation nous permet déjà d'affirmer que la cirrhose est l'aboutissant d'un processus de dégénérescence épithéliale et d'un processus de prolifération interstitielle donnant la sclérose. Ces deux modes de réaction de l'organe à un même agent causal ont peut-être des rapports importants, l'apparition de l'un conditionnant l'apparition de l'autre. Il se pourrait malgré tout, que chaque élément réagisse pour son propre compte, l'intensité de la lésion et la précocité de son apparition étant alors facteurs de la sensibilité de cet élément à l'agent provocateur employé.

Pour nous résumer nous admettrons avec Albot G. que « la cirrhose est une hépatite chronique avec remaniement structural du parenchyme hépatique » le terme d'« hépatite » répondant à « une inflammation diffuse du foie ».

2. - Historique

Nous ne voulons pas faire ici l'historique complet des cirrhoses hépatiques expérimentales, d'autant plus que cette étude n'entre pas dans le cadre de ce travail. Nous nous proposons simplement d'essayer de dégager de la multitude des travaux, les moyens employés et les principales étapes qui ont abouti aux connaissances actuelles.

Nous avons puisé nos références dans le petit nombre d'ouvrages que nous avons pu consulter pour mener à bien nos recherches et principalement dans le remarquable mémoire, publié en 1927, par M. le Professeur J.-F. Martin.

I. — EXPOSÉ DES DIFFÉRENTS MOYENS UTILISÉS.

a) *Les agents chimiques :*

Le plus ancien et le plus utilisé fut l'alcool éthylique. Les premiers expérimentateurs se basèrent certainement sur le rôle important que joue ce toxique dans la pathologie hépatique humaine. Comme succédané nous trouvons le vin et l'absinthe. Puis on employa aussi l'alcool amylique.

Ensuite viennent différents acides organiques, comme l'acide lactique, l'acide acétique, l'acide butyrique, l'acide valérianique, l'acide phénique.

L'éther, le chloroforme sont de même utilisés. Cer-

tains auteurs s'adressent à des corps du domaine de la chimie minérale : le blanc de céruse, les sels d'ammonium, le phosphore, le mercure, le chlorure de sodium comme modificateur de la tension osmotique, le chlorure de manganèse, l'acide arsénieux, la silice colloïdale, etc.

Enfin, comme autres corps nous citerons : l'urate de soude, l'antipyrine, le sulfate d'hydrasine, le chlorhydrate de phénylhydrasine, le toluène diamine.

b) *Les toxines et agents microbiens :*

Ce sont le bacille de Koch et la tuberculine. Les bacilles d'Eberth et de Gaertner. La bactériémie charbonneuse. Les pasteurelloses. Les toxines de *bactérium coli*. Le staphylocoque.

c) *Les chocs peptoniques et anaphylactiques :*

Pour les réaliser on employa la peptone de Witte, les injections de sang étranger ou d'émulsions d'organes.

Feuillé, à partir de ces chocs, obtient au bout de quelques jours une sclérose nette du foie, à la suite d'une énorme infiltration lymphocytaire. Pour cet auteur, l'origine de la sclérose ne serait pas parenchymateuse, mais serait due aux modifications sanguines apportées par les toxiques ou l'infection, et aux produits de cytose et de leucolyse qui en découlent.

J.-F. Martin et Croizat reprenant cette étude, ont nettement démontré que l'intoxication anaphylactique à elle seule ne peut réaliser des hépatites cirrhogènes.

d) *Les désordres provoqués au niveau de la rate :*

Se basant sur la notion de rapports intimes entre le foie et la rate, certains auteurs ont obtenu des cirrhoses à la suite de l'autolyse splénique. Ce sont les travaux de Chauffard et de Castaigne, d'une part, ceux de Fiessinger N., Ravina A. et Jobin J., d'autre part. Ces derniers auteurs ont montré en particulier la précession des lésions cellulaires.

e) *La ligature des voies biliaires.*

Enfin d'autres expérimentateurs songèrent à provoquer des cirrhoses en ligaturant soit le canal cholédoque, soit le canal cystique. Ce sont Meyer H. (1876), Charcot et Gombault (1876), Chambard (1877), Ribadeau-Dumas et Lecène (1904), Fiessinger N. (1908). Tous ces auteurs ont obtenu des cirrhoses biliaires.

Pour terminer, nous indiquerons que les animaux employés furent aussi des plus variables. Par ordre de fréquence, nous citerons : le cobaye, le lapin, le rat blanc, la souris blanche, le chien, le porc, le poulet et le chat.

Quant aux modes d'administration, ils sont aussi variés. Voie digestive, voie respiratoire, voies parentérales : injections sous-cutanées, intra-veineuses, intra-péritonéales.

II. — LES RÉSULTATS

Tous les auteurs ne sont pas arrivés à obtenir des cirrhoses. Nous allons dans ce paragraphe passer en

revue les différents résultats en commençant par les auteurs dont les recherches n'aboutissent pas au fait escompté.

a) *L'expérimentation n'aboutit pas à la cirrhose, mais donne :*

1° de la dégénérescence graisseuse ; il faut citer là les premières tentatives avec Dalstron, Duchek, Lallemand, Perrier et Duroy, Magnian, Ruge, Sabourin, etc. Pupier, en 1872, obtint en outre quelquefois une hépatite interstitielle.

Boix, dans sa thèse (1893-1894), montre le rôle stéatogène de l'alcool.

Ramond (1897) aboutit aux mêmes résultats.

2° Une infiltration périportale de cellules rondes ; Straus et Block.

3° Un mélange de lésions cellulaires et interstitielles : ce sont les travaux de Ponfick, Ackermann (1889), Afanassiew et von Kahliden (1890), les tentatives de Laffitte (1891), celles de Ramond (1897) qui obtient à la fois de la sclérose et de la dégénérescence graisseuse.

b) *L'expérimentation aboutit à la cirrhose.*

Là, nous trouvons en premier lieu les auteurs qui ne cherchent qu'à obtenir une cirrhose : tels que Boix, Findlay (1924), mais qui ne suivent pas les différentes étapes du processus cirrhotique.

A côté, toute une floraison de travaux essaie de montrer l'étape première de l'altération du foie. Nous allons donc voir les conclusions auxquelles ont abouti les chercheurs.

1° Précession des lésions mésenchymateuses :

Pour De Rechter (1891), le point de départ de la sclérose est essentiellement périvasculaire.

Gye et Purdy (1921-1924) obtiennent dans certaines conditions des cirrhoses annulaires. Pour ces auteurs, la lésion primitive porte sur la cellule de Kuppfer, qui constitue l'endothélium des capillaires radiés ; puis, dans un second temps, le tissu réticulé qui l'environne se transforme en tissu conjonctif jeune. Enfin, dans une dernière étape, les cellules hépatiques s'altèrent. Et, M. le Professeur J.-F. Martin, ajoute que ces auteurs apportent une vérification expérimentale de la conception d'Eppinger, sur la pathogénie et l'histogénèse des cirrhoses, qui voit à l'origine des troubles de l'hémolyse, dans lesquels interviennent les cellules de Kuppfer, les cellules du réticulum ganglionnaire et les macrophages.

2° Précession des lésions parenchymateuses :

De Grandmaison (1891) est le premier à mettre en évidence le rôle de la cellule hépatique par l'apparition de la sclérose.

Mertens (1895) montre à son tour qu'après la destruction des cellules nobles on constate une prolifération des canaux biliaires et du tissu conjonctif.

En 1901, Markwald, expérimentant sur la grenouille, insiste sur la précession des lésions parenchymateuses.

Kretz (1901 et 1904), Joannevics (1903-1904), arrivent aux mêmes résultats.

A partir de 1908, commence la série des remarqua-

bles travaux de Fiessinger N. Cet auteur met en évidence les lésions dégénératives précoces de la cellule hépatique. Il montre en outre qu'elles siègent presque toujours autour des espaces portes dans les cas d'intoxications rapides ; au voisinage des espaces portes et secondairement autour des veines sus-hépatiques si l'intoxication est lente ; enfin, que les dégâts cellulaires sont susceptibles de se réparer ou de provoquer une réaction fibreuse de remplacement, premier temps de la cirrhose.

Lissauer (1913-1914) arrive aux mêmes résultats.

Noël R. et Rosier M. (1924) mettent en évidence, dans leurs travaux, l'importance du chondriome comme test de la sensibilité de la cellule hépatique et aboutissent aux mêmes conclusions.

Nous parlerons en dernier lieu des travaux de Jaffe (1920), qui après avoir fait les mêmes constatations que les auteurs précédents, se demande si la réaction inflammatoire est consécutive aux lésions cellulaires ou s'il s'agit d'un processus essentiel.

Voici, brièvement résumées, les principales étapes du problème des cirrhoses. Il ressort de cet exposé qu'il est relativement facile de provoquer des cirrhoses chez les animaux. En outre, presque tous les auteurs sont d'accord pour admettre que, quel que soit la diversité de l'agent causal, le résultat final reste toujours le même à condition que le toxique employé le soit à dose faible et que le temps d'intoxication soit longtemps prolongé. Mais la réaction des animaux peut être différente suivant l'intensité agressive de

l'agent et le « facteur résistance » de l'animal choisi, et c'est là que réside le gros écueil de l'expérimentation.

On pourrait par conséquent croire que le chapitre de la pathologie relatif aux cirrhoses est clos. Or il n'en est rien. Le nombre des chercheurs va toujours croissant. Chaque expérimentateur donne aux faits observés une valeur différente. Ce qui fait, qu'en définitive, la question qui se pose reste toujours la même, à savoir : quel est le point de départ de la cirrhose hépatique ? Nous assistons toujours aux discussions encore pendantes des deux grandes théories qui s'affrontent : la théorie mésenchymateuse d'une part, la théorie parenchymateuse d'autre part.

3. - Les Théories

Notre intention n'est pas d'étudier entièrement les deux grandes théories en présence, mais de rappeler brièvement quelles en sont les grandes lignes.

1° *La théorie mésenchymateuse.*

Son ardent défenseur est le Professeur Roessle. Il admet que le terme d'inflammation ne peut s'appliquer qu'aux réactions ayant pour siège le tissu conjonctif. Pour lui, le parenchyme hépatique est constitué par « la somme des parenchymes vasculaires et épithéliaux. C'est l'unité fonctionnelle qui répond quelque peu au néphrone ou au neurone ».

Ainsi il envisage au niveau du foie deux processus réactionnels : un processus de dégénérescence épithéliale qu'il dénomme « hépatose », par opposition au processus réactionnel du mésenchyme qui prend alors le nom d'« hépatite ». Pour cet auteur, les cirrhoses appartiennent au groupe des hépatites, alors que l'atrophie jaune aiguë appartient aux hépatoses. Et il ajoute : « Dans la cirrhose on trouve associées à des degrés différents, l'hépatose et l'hépatite, mais il est indispensable que l'hépatite soit présente ».

Comme conclusion, le Professeur Roessle écrit : « Les cirrhoses sont des hépatites chroniques; les altérations dégénératives devront être groupées sous le nom d'hépatoses ». C'est en ces termes qu'il s'oppose à la théorie soutenue par Fiessinger N., Noël R. et

Martin J.-F. Nous verrons en effet que ces auteurs font jouer un rôle primordial aux lésions parenchymateuses dans la genèse de la sclérose.

2° *La théorie parenchymateuse.*

Se basant sur une conception différente de l'inflammation, les auteurs français s'accordent pour admettre que l'apparition de la sclérose est conditionnée par les atteintes reçues par le parenchyme.

C'est ainsi que dans les réactions inflammatoires des tissus, aucune distinction d'origine n'est possible, chaque élément réagissant d'une façon identique, la seule différence se trouvant dans le décalage, dans le temps et l'intensité de ces états successifs.

Grâce à la mise en œuvre de techniques histologiques spéciales permettant l'étude systématique du chondriome, Fiessinger N., Noël R. et Martin J.-F. ont montré la fragilité de la cellule hépatique et les altérations précoces de cette dernière. Suivant ainsi, étape par étape, l'évaluation de la maladie de façon à obtenir un « véritable film cinématographique des aspects morphologiques successifs » (J.-F. Martin), ces auteurs nous ont apporté la notion du rôle que pouvaient jouer les altérations cellulaires dans la production de la cirrhose.

Ces deux théories ont trouvé leurs défenseurs; chacun a puisé ses arguments dans l'expérimentation. Les uns n'ont vu que des altérations parenchymateuses; les autres, avec des techniques appropriées, ont mon

tré que les premières lésions se trouvaient au niveau des cellules nobles périportales.

Malgré cette discordance et l'abondance des faits, sur les conseils de notre maître, nous nous sommes proposé à notre tour d'apporter notre contribution à l'étude de ce sujet.

CHAPITRE II

1° RAPPEL HISTO-PHYSIOLOGIQUE.

2° LES MODES DE RÉACTIONS DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS
DU TISSU HÉPATIQUE.

Dans ce chapitre, nous nous proposons, dans une première partie, de résumer les quelques notions d'histo-physiologie, qu'il est nécessaire de connaître avant d'entreprendre des recherches analogues aux nôtres. Au cours de cet exposé, nous indiquerons en temps opportun, les conclusions auxquelles nous avons abouti chez le cobaye normal. Dans un second paragraphe, nous traiterons des modes de défense et de dégénérescence de la cellule hépatique et des éléments qui l'environnent.

1. - Rappel histo-physiologique

D'apparence simple, l'étude histo-physiologique de la glande hépatique est en réalité des plus complexes. Désirant solidement étayer nos recherches ultérieures, nous avons été amené à entreprendre une série d'études sur la cellule hépatique du cobaye normal.

Un certain nombre d'animaux témoins (5) a été sacrifié en période digestive. Le régime était le régime habituel du chenil (pain, son, feuilles de choux, carottes).

Un autre lot (9) fut soumis au jeûne absolu variant de 24 heures à 7 jours.

Enfin, 2 autres lots, comprenant chacun 5 cobayes ont été sacrifiés dans les conditions suivantes :

N° 1 : à jeun depuis 48 heures.

N° 2 : à jeun depuis 48 heures, puis réalimenté 4 heures.

N° 3 : à jeun depuis 48 heures, puis réalimenté 8 heures.

N° 4 : à jeun depuis 48 heures puis réalimenté 10 heures.

N° 5 : à jeun depuis 48 heures, puis réalimenté 26 heures.

Pour chacun des animaux, le mode de sacrifice fut identique et les prélèvements soumis aux mêmes conditions. Nous indiquerons au chapitre suivant quelles furent ces conditions. Avant de terminer nous mentionnerons en outre que toute mort spontanée (sauf pour les cobayes soumis au jeûne) et que toute lésion suspecte entraînaient automatiquement l'élimination de l'animal intéressé.

1° LE LOBULE HÉPATIQUE :

C'est l'unité anatomique et fonctionnelle du foie. Les premières descriptions remontent à Wepper (1664), Malpighi (1687) et aux travaux fondamentaux de Kiernan (1883), cités par Fiessinger N.

Il est constitué par les travées cellulaires de Remak, à disposition radiée, et d'un stroma conjonctif. Le tout est limité à la périphérie par les espaces de Kiernan.

a) *La cellule hépatique :*

Il n'existe pas une cellule hépatique, mais des cellules hépatiques dont la constitution varie dans l'espace et le temps. D'origine entodermique c'est l'élément fondamental et spécifique du foie.

LE CYTOPLASMA. — Chez le cobaye normal, sur les pièces fixées par les procédés habituels et soumises aux techniques courantes de coloration, la cellule nous apparaît comme un polyèdre plus ou moins volumineux suivant sa situation dans le lobule et la phase digestive. Le cytoplasma en est finement réticulé ; c'est l'aspect décrit pour la première fois par Kuppfer et Heidenhain chez la grenouille sous le nom de « spongioplasma » ou de « réticulum protoplasmique », aspect reconnu actuellement par tous les auteurs. Cette structure n'est qu'un artefact dû aux modifications apportées par les moyens de fixation et de coloration dont nous disposons, à la gelée homogène qui le constitue à l'état vivant (J.-F. Martin).

LE NOYAU. — On trouve un et même fréquemment deux noyaux par cellule. Ce sont des éléments régulièrement sphériques. La chromatine se colorant très bien par l'hémalun, est disposée à la périphérie sous forme de fines croutelles. A l'intérieur, existe un ou plusieurs nucléoles. Il ne nous est apparu aucune modification appréciable du noyau sous l'influence du régime et de la phase digestive.

LES CELLULES CLAIRES. — Sur une préparation de foie de cobaye normal, la cellule revêt un aspect clair. Cet état clair de la cellule hépatique a donné naissance, au début des recherches expérimentales sur le foie, à de nombreuses discussions. Rathery et Mayer en font le produit d'une mauvaise fixation, et le premier de ces auteurs est alors amené à décrire l'état granuleux de la cellule hépatique. En réalité, les procédés employés n'ont fait que mettre en évidence les

formations mitochondriales habituelles de cette cellule. Gilbert et Jomier en avaient fait auparavant un état normal et physiologique. Fiessinger N. montra que cette description ne provient pas d'un artifice de préparation. Les cellules claires sont des cellules actives. Tel est aujourd'hui l'avis des auteurs (Fiessinger N., Noël R., Martin J.-F.). Et c'est à cette conclusion que nous nous sommes arrêté après l'examen de multiples préparations de foie normal, prises dans des conditions physiologiques différentes.

LES CELLULES SOMBRES. — A côté des cellules claires on trouve des cellules plus foncées et de formes variables : triangulaires, quadrangulaires, biconcaves. Leur cytoplasma est homogène et le noyau à contour irrégulier donne l'impression d'être flétri. Ces cellules, dans le foie de cobaye normal, sont rares et sans topographie nettement délimitée. On peut les trouver disséminées le long des travées cellulaires ou groupées en nombre restreint au pourtour des espaces portes. Comme le note J.-F. Martin, on retrouve ces cellules aussi bien dans le foie digestif que dans le foie à l'état de jeûne. Gilbert et Jomier ont noté que leur nombre pouvait augmenter, d'une façon inconstante d'ailleurs, lors du jeûne prolongé chez le lapin et le chien. Ces auteurs les considèrent comme des cellules normales ayant épuisé leurs réserves. Pour Fiessinger N., ce ne sont autre que des formations ayant un caractère pathologique. Nous adopterons plus volontiers la conception de Noël R. et J.-F. Martin, qui les rangent dans le cadre des « cellules

sénescences, usées, en voie de disparition et d'auto-lyse aseptique avec pycnose nucléaire ».

Les auteurs ont décrit au niveau de la cellule hépatique normale différentes formations dont l'existence est plus ou moins discutable : Vacuome, appareil de Golgi, Nebenkern, etc. Nous ne parlerons ici que des enclaves et du chondriome qui ont acquis un droit de cité définitif.

LES GRAISSES. — Nous savons, surtout depuis les travaux de Noël R., que la cellule hépatique contient des graisses dans l'élaboration desquelles peut intervenir le chondriome. J.-F. Martin insiste sur le fait que cette « stéatose » physiologique ne doit pas être confondue avec la surcharge graisseuse, qu'il considère comme pathologique, ni avec la dégénérescence graisseuse.

Au cours de nos recherches, nous ne nous sommes pas attaché à mettre en évidence ces formations. Cependant nous signalerons que chez nos cobayes, soumis au jeûne prolongé, nous avons vu apparaître au sein du cytoplasma des vésicules claires plus ou moins volumineuses, signalées déjà par Croizat chez le lapin et qui semblent être identifiées avec la « graisse de jeûne » dont parle J.-F. Martin.

LE GLYCOGÈNE. — Normalement, la cellule hépatique contient aussi du glycogène. Gilbert et Jomier écrivaient, en 1905, que la teneur en sucre animal de la cellule était en connexion immédiate avec l'alimentation, et ces auteurs le décrivaient sous forme de grains polygonaux en faisant remarquer que, sur les

bords de la préparation, le fixateur semblait avoir chassé devant lui le glycogène sirupeux. D'après leurs recherches, la répartition en serait inégale. Chez le lapin, il serait surtout abondant au niveau de la région centro-lobulaire, contrairement à la disposition trouvée chez le chien, animal chez lequel il est surtout présent au voisinage des espaces portes. En outre, les vaisseaux et les globules blancs pourraient en contenir. Lors de l'inanition, ils en constatent soit la disparition, soit la présence, mais la coloration en est alors plus pâle.

Mironesco en trouve dans les noyaux, même si le cytoplasma en est dépourvu.

Pour Noël R., le glycogène se trouve à « l'état diffus, occupant de larges espaces clairs, séparés les uns des autres par des trabécules cytoplasmiques dans lesquels se trouvent accumulés les chondriosomes et les produits élaborés par eux ». Ce dernier auteur indique, en outre, que le glycogène est plus abondant dans les cellules centro-lobulaires.

Nous avons essayé personnellement de mettre en évidence le glycogène de la cellule hépatique du cobaye. Dans ce but, nous avons utilisé comme fixateur le Bouin-Limousin, après avoir essayé celui mis au point par Gendre, qui, à notre avis, ne donne pas des résultats supérieurs, tout au moins en ce qui concerne le foie. Comme colorant, nous avons employé le carmin de Best.

Nos observations peuvent se résumer de la façon suivante : en période digestive, le glycogène, dans la cellule normale, après fixation et coloration, se pré-

sente comme de larges flaques occupant souvent la totalité du corps cellulaire. D'autres fois il n'occupe qu'une partie de la cellule et donne l'aspect d'une tache à contours déchiquetés, souvent morcelée, alors que dans le reste de la cellule on ne trouve que des granulations plus ou moins volumineuses et régulières, parfois très fines, donnant l'impression de résulter de l'éclatement d'une flaque, sous l'influence du fixateur et du colorant.

Il est en général régulièrement réparti dans tous les lobules. Il en existe également dans la tunique des vaisseaux.

Nous ferons remarquer que sur les bords de la préparation on ne trouve du glycogène qu'au pôle axial de la cellule. Cette constatation, particulièrement nette en ce qui concerne le glycogène, n'est pas un fait qui lui est propre, car si l'on examine une préparation colorée par l'hémalum-érythrosine-safran, on remarque que la partie de la cellule qui regarde vers le centre de la coupe est plus intensément colorée que celle qui se trouve à la périphérie. C'est donc un phénomène général que nous ne saurions expliquer.

Au cours du jeûne, le glycogène disparaît complètement et brutalement. Si l'on réalimente l'animal, on le voit réapparaître progressivement, sous forme de fines gouttelettes à peine colorées, réparties sans topographie précise dans l'étendue de la préparation. Après une réalimentation de 10 heures, la teneur est normale.

LE CHONDRIOME. — Nous devons à l'étude du chon-

driome des notions nouvelles sur la morphologie et le mode de fonctionnement de la cellule hépatique.

Altmann l'avait décrit sous le nom de granula. Dans le foie de la grenouille à jeun on trouve, d'après cet auteur, le chondriome sous des formes granuleuses, alors qu'en période digestive il est exclusivement représenté par des filaments. Il fait de ces filaments des dérivés des formes granuleuses.

Au contraire, en 1909, Policard décrit chez le même animal des formes filamenteuses lors du jeûne et des granulations pendant la période digestive.

En 1923, Noël R. reprend l'étude du chondriome avec des données nouvelles et des techniques plus appropriées, chez la souris blanche. Il montre que l'activité sécrétoire du chondriome, déjà signalée en 1909 par Regaud, n'est pas douteuse. Il fait des formes filamenteuses une forme de repos, attribuant le rôle actif à la forme granuleuse. En outre, il en décrit le cycle évolutif sécrétoire avec une phase ascendante de « mise en charge » allant du filament au plaste et une phase régressive de « régénération ». L'ensemble aboutit à un cycle fermé. Entre ces deux formes, il place toute une série de formes intermédiaires : grains à queue, forme en goutte d'eau, forme en massue, qui constituent des formes de passages. Ces notions l'ont amené à conclure que, dans un même lobule, les différentes cellules ne se trouvent pas au même stade sécrétoire. Ses études, sur la cellule à l'état vital, l'ont amené à formuler, d'une façon définitive, que le chondriome est l'élément le plus fragile et que, partant, il est le premier lésé.

Nos recherches nous ont montré que le chondriome de la cellule hépatique du cobaye se présentait sous les aspects morphologiques suivants :

- gros grains arrondis ou ovoïdes ;
- grains plus fins et ayant la même forme ;
- filaments courts et trapus, généralement massués à une extrémité ;
- enfin des filaments longs et grêles, légèrement incurvés et massués à leurs deux extrémités.

La répartition en était la suivante :

1° Dans les cellules avoisinant les espaces portes, le chondriome était richement représenté par un mélange de grains fins et de filaments en proportions variables ;

2° Dans la plus grande partie du lobule, l'aspect est identique. Seule l'abondance des filaments varie ,

3° Dans les cellules situées au voisinage immédiat de la veine sus-hépatique, l'aspect est nettement différent. Le chondriome est peu abondant. Il est représenté presque exclusivement par des grains de volumes variables mais le plus souvent volumineux, parmi lesquels on peut trouver quelquefois de rares filaments.

Chez les cobayes soumis au jeûne, on voyait apparaître, dans les 24 premières heures, une congestion capillaire et vasculaire extrêmement accusée. Après 48 heures, cette congestion restait la même, mais l'on constatait, en plus, que les cellules revêtaient un type sombre, chez lesquelles on notait la disparition des formes filamenteuses et des grains fins du chondriome. Ce dernier n'était représenté (en particulier dans les

cellules situées aux abords immédiats des espaces portes) que par de gros grains irrégulièrement arrondis ou grossièrement quadrangulaires, dont l'abondance donnait une image très nette de surcharge. Nous avons trouvé aussi des cellules en état d'homogénéisation.

En 1930, Croizat, étudiant le chondriome hépatique dans l'amaigrissement par le jeûne prolongé chez le lapin, était arrivé aux conclusions suivantes :

1° Dans le jeûne court (24 heures) le chondriome apparaît sous forme de bâtonnets assez grêles et assez allongés. Les éléments sont nombreux, enchevêtrés en buisson.

2° Dans le jeûne prolongé les formes en bâtonnets deviennent plus courtes, plus épaisses, riziformes. Les plastes arrondis apparaissent et augmentent de nombre. Les éléments sont plus rares que dans la cellule normale, mais plus volumineux. On note aussi l'apparition de formes spéciales géantes, remplissant à elles seules, certaines cellules. Dans les cellules à chondriome hyperplasié se dessinent des figures de vésiculation des chondriocontes.

3° La durée du jeûne ne semble pas intervenir dans les modifications présentées par le chondriome. Par contre, le degré d'amaigrissement paraît jouer un rôle certain.

En ce qui nous concerne, si l'on réalimentait ces animaux, on remarquait dès la quatrième heure, des cellules plus claires, une congestion moins accusée et la réapparition de quelques filaments. Au fur et à mesure de la réalimentation, ces phénomènes s'accen-

tuaient jusqu'à donner à la 26^e heure une image typique de foie sain.

Cette observation nous amena à attribuer chez le cobaye, un rôle actif aux formes filamenteuses, les formes en gros grains n'étant alors que des formes de repos. Cette opinion devait pleinement se confirmer lors de nos recherches sur les hépatites expérimentales chroniques.

b) *Le stroma conjonctif :*

Le stroma conjonctif intra-lobulaire n'est autre que la charpente fibrillaire du lobule hépatique connu à l'heure actuelle sous le nom de « réticulum hépatique ». Il appartient à un système plus vaste que l'on retrouve dans tous les organes à métabolisme intense. C'est le système réticulé, décrit par Aschoff, sous le nom de système réticulo-endothélial, auquel l'auteur adjoint des éléments cellulaires d'origine mésenchymateuse et doués de propriétés phagocytaires.

Au niveau du foie, Hering, le premier, s'attache à décrire le réticulum. Kuppfer y met en évidence des éléments cellulaires qui depuis portent son nom. Oppel en donne la première description précise et le dénomme « fibres en treillis » ou « gitterfasern ». Il démontra en outre leur propriété de réduire le nitrate d'argent. Depuis lors, au niveau de la glande hépatique, l'individualité de ce système fut adoptée par la presque unanimité des auteurs, bien que Renaut en nia l'existence en essayant de prouver que cette trame n'était pas autre chose qu'un ciment intercellulaire.

Mais, si les premiers auteurs n'accordaient à cette trame qu'un rôle mécanique, nous avons vu depuis, sous l'impulsion de travaux plus récents, le domaine de ses fonctions s'élargir. L'étude des propriétés de cette fibre et de sa genèse a permis de mieux préciser ses limites. Nous savons à l'heure actuelle qu'elle fixe l'argent, s'ordonne en réseau, qu'elle résiste à l'action de la pancréatine, que la connexion qui existe entre elle et les capillaires sanguins et lymphatiques est des plus étroites et qu'enfin elle est en rapports intimes avec le fibroblaste.

D'après Luna-Uzela, cité par Riou, elle aurait un rôle trophique dans l'organisation des cellules en tissu, un rôle génétique dans le développement et la vascularisation d'un tissu, et elle serait douée d'élasticité et de contractilité ; enfin, dans certains cas elle pourrait suppléer aux capillaires, remplissant alors la fonction de membrane dialysante.

Sur les rapports de cette réticuline avec le collagène. l'avis général est que ce sont deux substances identiques sous les aspects physico-chimiques différents : la réticuline n'étant autre que du précollagène se différenciant de la fibre collagène par les propriétés énumérées précédemment.

Il n'est pas sans intérêt de noter ici l'avis contraire de Riou qui dit, dans sa thèse, qu'il semble qu'on doive individualiser le tissu réticulé du collagène et que si l'on ne peut nier le passage de la réticuline au collagène, ce phénomène représente pour lui un processus d'ordre pathologique.

Personnellement, nous avons cherché à mettre en

évidence la réticuline dans le foie du cobaye en nous adressant à différentes techniques que nous exposerons plus loin. Nos conclusions sont : qu'il existe bien, au niveau du foie, des fibres anastomosées formant à chaque cellule un cadre distinct. Dans les mailles de ce réticulum nous trouvons des éléments cellulaires mobiles, doués d'un pouvoir phagocytaire intense : les cellules de Kuppfer.

LES CELLULES DE KUPFFER. — La présence en fut signalée par Ponfick en 1869. Elles furent décrites ensuite par Kuppfer en 1876 sous le nom de « sternzellen » (Fiessinger N.).

Les cellules de Kuppfer constituent l'endothélium des capillaires radiés. Tous les auteurs sont d'accord pour en faire des éléments d'origine mésenchymateuse appartenant au système réticulo-endothélial. Ce sont des cellules libres à mouvements amiboïdes, douées de « propriétés histiocytaires » (Laguesse) et de potentialités évolutives multiples.

c) *Les espaces de Kiernan :*

J.-F. Martin a montré la nécessité d'établir une distinction très nette entre les petits et les grands espaces porto-biliaires. Les premiers sont constitués par une veinule à paroi très mince et par un petit conduit biliaire ; nous n'y avons pas vu de collagène. Les grands espaces comprennent une veine à paroi épaisse, un ou plusieurs conduits biliaires, une artériole, et le tout est enrobé dans une atmosphère conjonctive dans laquelle on trouve quelques éléments fibroblastiques.

Nous terminerons en indiquant les différents aspects fonctionnels de la cellule hépatique décrite par Noël R.

D'après cet auteur, au cours de la digestion on constate que le volume et la structure de la cellule sont influencés d'une façon considérable ; le chondriome prend des aspects morphologiques différents ; le noyau, lui, ne semble pas prendre part à ces modifications.

En soumettant des souris à un régime de lard gras, Noël voit apparaître dans le protoplasma un nombre considérable de vésicules claires contenant des graisses osmio-réductrices. Dans les travées cytoplasmiques intervésiculaires on trouve des mitochondries et quelques bâtonnets ; l'abondance du chondriome est en raison inverse du nombre des vésicules. En outre, il montre que l'élaboration de ces graisses se fait à partir du chondriome. La mitochondrie élaboratrice se charge à sa périphérie de grains osmio-réducteurs qui, en confluant, vont donner une coque et finalement une granulation grasseuse.

Avec un régime hydro-carboné, on voit apparaître dans la cellule de vastes plages blanches. D'après l'auteur, ces plages contiendraient du glycogène. Dans cette cellule volumineuse, on trouve un chondriome abondant, constitué par de longs chondriocontes disposés à la périphérie et autour des noyaux. Les granulations grasses y sont rares.

Si l'on nourrit ces animaux avec un régime albuminoïde on note l'absence de glycogène, mais on obtient une cellule bourrée de granulations sidérophiles dérivant des chondriocontes que l'on retrouve

sous les formes intermédiaires de massues, de grains à queue et enfin au stade terminal de gros plastes arrondis.

Noël est, en outre, amené à décrire trois zones fonctionnelles différentes au niveau du lobule hépatique de la souris blanche.

1° Une zone péri-sus-hépatique, ou de repos permanent, caractérisée par la présence de chondriocontes longs et ténus, de calibre uniforme. C'est la zone de suppléance fonctionnelle comparable à la zone glomérulée de la capsule surrénale.

2° Une zone péri-portale ou de fonctionnement permanent contenant un chondriome en pleine activité élaboratrice avec prédominance de plastes et de formes intermédiaires.

3° Une zone intermédiaire de fonctionnement variable dont le chondriome varie suivant la digestion.

De ces observations, l'auteur arrive à la conclusion suivante que le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre.

2. - Les modes de réactions des différents éléments du tissu hépatique

Ces notions d'histo-physiologie normale acquises, nous allons résumer les modes de réaction du lobule hépatique aux agents toxiques. Nous verrons comment les différents éléments, qui le composent, s'altèrent.

1° LES ALTÉRATIONS DE LA CELLULE HÉPATIQUE :

Il n'est plus besoin de démontrer l'extrême sensibilité de la cellule hépatique à l'action d'agents toxiques ou infectieux, même employés à dose minime. Comme nous l'avons signalé, le chondriome en est l'élément le plus vulnérable.

a) *Les réactions de défense :*

Le rôle physiologique, que nous devons attribuer aux cellules claires et aux cellules sombres qui constituent le foie normal, a été vu précédemment. Fiesinger N. a attiré l'attention sur le fait que ces deux variétés de cellules pouvaient même représenter des aspects pathologiques. D'où la difficulté de préciser la limite entre le physiologique et le pathologique.

Au cours d'intoxications légères et prolongées, nous avons pu voir les cellules claires augmenter en nombre et en volume. Policard, Grynfeldt et Lafont ont déjà fait cette constatation et l'ont décrite sous le nom de « margination du chondriome ».

En 1931, Albot en donne la description suivante :

« Les chondriocentes sont transformés en mitochondries ; celles-ci subissent une margination périphérique débutant par leur affluence le long des travées intervacuolaires du protoplasma ; entre les amas marginaux et le noyau, le protoplasma est creusé de lacunes ; et l'on pourrait en rapprocher l'aspect décrit par Hiyeda sous le nom de « clarification ». Nous pouvons dire avec cet auteur que ce sont des « aspects irritatifs précoces, initiaux, peut-être réversibles ».

A côté de ces éléments intensément clarifiés, on peut trouver des « hypertrophies cellulaires compensatrices », des « mitoses », des « nodules d'hyperplasie fonctionnelle », représentant des phénomènes de vicariance, sur les quels insiste Fiessinger N. et Albot G.

b) *Les altérations pathologiques :*

Elles commencent en tout premier lieu par le chondriome et, comme l'écrit J.-F. Martin, elles restent les mêmes dans leur mécanisme quelques soient l'animal et l'agent causal.

On constate, dans les cellules situées au voisinage des espaces portes une raréfaction de ce chondriome, tandis que les formes restantes se vacuolisent et se lysent progressivement. C'est la « chondriolyse ».

A un stade plus avancé apparaît ce que Fiessinger N. a appelé la « dégénérescence granuleuse ». Il a montré que son évolution se faisait en trois étapes :

1° Une condensation granuleuse acidophile avec noyau normal, pouvant intéresser un seul pôle de la cellule.

2° Un peu plus tardivement, une dégénérescence

atrophique granuleuse acidophile avec pycnose nucléaire. La cellule prend un aspect étoilé.

3° Enfin, un stade terminal de dégénérescence atrophique amorphe avec vacuolisation et caryolyse du noyau.

Les techniques mitochondriales ont permis d'homologuer la « dégénérescence atrophique amorphe » de Fiessinger avec un état d' « homogénéisation » qui résulte de la surcharge et de la fusion progressive des gros plastes qui bourrent les cellules (Mayer, Rathery, Schaeffer).

A côté de la dégénérescence granuleuse, nous trouvons la dégénérescence graisseuse. Fiessinger N. la distingue de la surcharge à ce que le noyau en est toujours modifié. Pour J.-F. Martin, le test le plus sensible est représenté par le chondriome, car dans la dégénérescence graisseuse il remarque une chondriolyse toujours nette.

Quant au noyau « il tait longtemps sa souffrance », et nous avons vu que c'est à un stade toujours avancé de la dégénérescence cellulaire qu'il présente des modifications.

2° LES ALTÉRATIONS DE LA CELLULE DE KUPFFER :

D'après Albot G., elle restent pauvres dans leur modalité. C'est pourquoi, nous n'en avons pour ainsi dire pas tenu compte, sauf quand il y avait hyperplasie et multiplication manifestes de ces éléments.

3° LES ALTÉRATIONS DE LA RÉTICULINE :

Avec les méthodes d'imprégnation à l'argent, il nous est apparu extrêmement difficile d'interpréter les modes de réactions de la réticuline. Il est indubitable que ces méthodes ne sont pas aussi fidèles que les techniques mitochondriales. Ce que l'on peut dire, c'est que les modifications décrites par Fiessinger N. et Albot G. : épaissement, gonflement, dissociation des fibres, semblent réellement exister, et que leur épaissement les rend visibles aux colorations trichromiques.

Nous ne savons quelle valeur attribuer à ces altérations, alors que des techniques différentes nous donnaient pour une même préparation des résultats opposés. C'est toute la critique des imprégnations à l'argent qu'il faudrait exposer ici, mais ce n'est pas le but de notre travail.

4° LES MODIFICATIONS DES ESPACES PORTES :

Elles nous apparurent tardives ou précoces suivant les agents. Au niveau des petits espaces, on voit apparaître une légère infiltration histiocytaire, qui évoluera vers l'îlot lympho-conjonctif, point de départ de la sclérose.

Ainsi, au cours de l'inflammation chronique, nous voyons chaque élément du tissu hépatique réagir à sa manière. Quelle relation existe-t-il entre ces différentes réactions? Nous touchons ici au point crucial de la discussion. Si, pour certains auteurs, les altérations mésenchymateuses semblent commander les autres,

pour d'autres, au contraire, la lésion primitive de la cellule hépatique tient sous sa dépendance toute l'évolution du processus cirrhogène. Pour nous, nous serions plutôt enclin à croire que chaque élément réagit pour son propre compte, comme l'a déjà fait remarquer Roussy. Nous avons basé cette opinion sur l'étude des différents stades de l'hépatite chronique, provoquée chez le cobaye par des agents chimiques et microbiens.

CHAPITRE III

1) TECHNIQUES.

2) EXPÉRIMENTATION.

Nous exposerons, dans une première partie les différentes techniques que nous avons utilisées pour mettre en évidence les altérations de la cellule hépatique et du tissu interstitiel et, dans une seconde partie, le protocole de nos expériences.

1. - Techniques

Nous n'avons pas cherché à créer des procédés nouveaux. Nous nous sommes servi de ceux existant déjà, et si nous jugeons utile d'en faire un exposé, ce n'est que pour permettre à nos lecteurs de mieux apprécier les causes d'erreur qui peuvent en résulter, bien que nous ayons fait notre possible pour les réduire au minimum. Auparavant, il nous faut indiquer que toutes nos coupes furent réalisées au 1/300 et collées avec le mélange suivant :

Blanc d'œuf.

Glycérine.

battre et filtrer.

Salicylate de sodium 1 gr.

1. ETUDE DE LA TOPOGRAPHIE GÉNÉRALE

a) *Fixation*. — Nous nous sommes servi, comme fixateur, du Bouin-Limousin.

La formule en est la suivante :

Acétone	150 gr.
Formol	60 gr.
Acide picrique	1 gr.
Acide acétique	15 gr.

La durée de la fixation fut de 24 heures.

b) *Déshydratation*. — Nous avons laissé séjourner nos pièces pendant 24 heures dans le déshydrateur de Limousin, qui est un mélange de carbure de calcium en morceaux et d'acétone.

c) *Inclusion*. — Après un séjour d'une heure dans du toluène, qui était renouvelé au bout d'une demi-heure, nous avons mis successivement nos pièces dans trois bains de paraffine pure (cytoparaffine « Microcolor », point de fusion 52'-56°). La durée totale de l'inclusion est de 24 heures.

d) *Coloration*. — Hémalum-érythrosine-safran.

Toluène	1 à 2 minutes
Alcool formolé	1 à 2 minutes
Alcool à 95°	9 parties
Formol	1 partie

Lavage à l'eau du robinet.

Hémalum : 15 à 20 minutes.

Nous avons utilisé l'Hémalum de Mayer, dont la formule est :

Eau	1.000 cc.
Hématoxyline cristallisée	1 gr.
Iodate de sodium	0 gr. 20

Alun de potasse 50 gr.
Bleuir à l'eau.
Différencier avec
Alcool à 95° 100 cc.
H Cl V à VII gouttes
Bleuir à l'eau.
Erythrosine (de Krall) à 1 % 1 minute
Lavage rapide à l'eau ordinaire.
Différencier à l'alcool absolu.
Safran 3 à 4 minutes
Nous avons employé une teinture alcoolique de safran du Gâtinais de l'année.
Différencier à l'alcool absolu.
Déshydrater.
Monter au baume.

2. ETUDE DU TISSU CONJONCTIF

- a) *Fixation* : Bouin-Limousin.
- b) *Déshydratation* : Déshydrateur de Limousin.
- c) *Inclusion* : Comme précédemment.
- d) *Coloration* : Trichrome de Masson.
 - Toluène 1 à 2 minutes
 - Alcool formolé 1 à 2 minutes
 - Lavage à l'eau du robinet.
 - Alun de fer ammoniacal à 5 % 24 heures
 - Lavage rapide à l'eau distillée.
 - Différencier dans l'alcool picriqué jusqu'à décoloration complète.
 - Alcool absolu saturé d'acide picrique 2 volumes

Alcool à 95° 1 volume
Ponceau-fuchsine à 1 % 3 à 4 minutes

Le ponceau-fuchsine était obtenu en mélangeant :
2 parties de :

Ponceau de Xylidine (Krall)..... 1 gr.
Eau distillée 100 cc.
Acide acétique cristallisé..... 1 gr.

à 1 partie de :

Fuchsine S acide (Krall)..... 1 gr.
Acide acétique cristallisé..... 1 cc.
Eau distillée 200 cc.

Rincer à l'eau distillée.

Acide phosphomolybdique à 1 % 5 minutes

Sans laver : bleu pour micrographie de

Saint-Denis 2 minutes

C'est une solution aqueuse saturée du produit :

Blauf Micrographie von Grübler.

Rincer à l'eau distillée.

Différencier pendant 5 minutes à l'eau acétifiée à
1 %.

Continuer la différenciation pendant 10 à 15 mi-

Continuer la différenciation pendant 10 à 15 se-
condes, dans l'alcool absolu acétifié à 1 %.

Déshydrater. Monter.

3. ETUDE DU CHONDRIOME

a) *Fixation* : Les pièces furent laissées pendant
48 heures à la glacière, dans le mélange :

Bichromate de potassium..... 8 vol.

Formol (neutre) 2 vol.

Ensuite, mises à la température ambiante pendant 21 jours, dans du bichromate de potassium à 3 % (changer au bout du dixième jour).

Laver à l'eau courante pendant 24 heures.

b) *Déshydratation : Inclusion.*

Faire passer successivement les prélèvements dans les bains :

Alcool à 15°	10 minutes
Alcool à 40°	15 —
Alcool à 50°	15 —
Alcool à 70°	30 —
Alcool à 90°	1 heure
Alcool à 100°	1 heure

(Renouveler après une heure.)

Toluène	2 —
Toluène paraffiné	2 —
Paraffine pure	2 —

Bloquer.

c) *Coloration : Hématoxyline de Regaud.*

Toluène 1 à 2 minutes

Alcool formolé 1 à 2 minutes

Lavage à l'eau du robinet.

Permanganate de potassium à 0,25 %

8 à 10 secondes

Passage à l'eau rapide.

Sulfite de sod. à 1/200 10 à 15 secondes

Acide oxalique à 1/200 (ââ) 10 à 15 secondes

Faire le mélange extemporanément et s'assurer

qu'il dégage de l'anhydride sulfureux. Y laisser les coupes jusqu'à ce qu'elles deviennent blanches.

Alun de fer ammoniacal à 5 % 24 heures

Pour préparer cette solution, employer les cristaux d'alun.

Laver à l'eau du robinet au minimum 30 minutes

Eau distillée quelques secondes

Hématoxyline de Regaud 24 heures

Hématoxyline cristallisée (de Mercke) 1 gr.

Alcool absolu 10 cc.

Eau bi-distillée	90 cc.
----------------------------	--------

Lavage rapide à l'eau distillée.

Différencier dans une solution d'alun de fer ammoniacal à 2,5 % et suivre la marche de la différenciation au microscope.

Laver à l'eau courante une heure.

Déshydrater. Monter.

4. DÉTECTION AU GLYCOGÈNE

a) *Fixation* : Nous avons essayé le fixateur de Gendre :

Alcool 90° saturé d'acide picrique 8 vol.

Formol 1.5 vol.

Acide acétique glacial.....	0,5 vol.
-----------------------------	----------

Ce mélange est fait extemporanément. Mais nous nous sommes aperçu que la fixation au Bouin-Limousin donnait des résultats superposables, c'est pourquoi nous avons conservé ce dernier fixateur.

b) *Déshydratation. Inclusion :*

Identiques aux pièces destinées à être colorées par l'hémalun-érythrosine-safran.

c) *Coloration : Carmin de Best.*

Toluène 1 à 2 minutes

Alcool formolé 1 à 2 minutes

Laver à l'eau du robinet.

Hémalun 15 à 20 minutes

Bleuir à l'eau courante.

Différencier dans l'alcool chlorhydrique.

Bleuir à l'eau courante.

Carmin de Best..... 5 minutes

Carmin de Best (de Krall)..... 2 vol.

Ammoniaque 3 vol.

Alcool méthylique 3 vol.

Filter avant l'emploi et préparer extemporanément le mélange.

Sans laver, différencier avec :

Alcool méthylique 40 cc.

Alcool éthylique 80 cc.

Eau distillée 100 cc.

Déshydrater. Monter.

5. ETUDE DE LA RÉTICULINE

Nous nous sommes adressés à deux techniques : la technique de Bielchowsky et la technique de Laidleau.

1. TECHNIQUE DE BIELCHOWSKY POUR LES BLOCS.

a) *Fixation :* Laisser les pièces pendant un minimum de 10 jours dans du :

Formol salé :

Eau physiologique. 8 vol.

Formol neutre 2 vol.

b) *Mordençage* :

Pyridine pure 3 jours

Laver à l'eau courante..... 24 heures

Laver à l'eau distillée renouvelée 24 heures

Solution de nitrate d'argent

à 3 % 3 à 5 jours à l'obscurité

Lavage rapide à l'eau distillée.

c) *Imprégnation* : dans le

Liquide de Bielchowsky..... 24 heures

Nitrate d'argent à 10 %... 4 cc.

Lessive de soude à 40 %... III goutt.

Dissoudre le précipité avec de l'ammoniaque, goutte à goutte et ajouter 20 cc. d'eau distillée.

Laver à l'eau distillée renouvelée 1 heure

d) *Réduction* : dans

Une solution de Formol neutre à 2 % pendant 10 à 12 heures.

Laver à l'eau distillée.

e) *Déshydratation* :

Alcool absolu renouvelé 24 heures

f) *Inclusion* : Procédé habituel.

Couper et virer les coupes obtenues dans :

Chlorure d'or à 2 %..... V gouttes

Eau distillée. 10 cc.

de jaunes, elles deviennent noires et transparentes.

Laver à l'eau courante.

Fixer dans l'hyposulfite de
soude à 5 %..... 2 à 3 minutes
Laver. Déshydrater. Monter.

2. TECHNIQUE DE LAIDLEAU POUR LES COUPES.

C'est la technique utilisée par Riou, que nous allons reproduire ici.

Employer le matériel obtenu par les procédés ordinaires de fixation (Bouin-Limousin) et d'inclusion. Les coupes ne doivent pas avoir plus de 1/300^e de millimètre d'épaisseur.

Toluène 1 à 2 minutes

Alcool formolé 1 à 2 minutes

Laver à l'eau courante.

Alcool iodé. 5 à 10 minutes

Hyposulfite de soude à 5 % jusqu'à décoloration complète (rejeter les coupes qui restent légèrement teintées).

Laver à l'eau courante.

Laver à l'eau distill. renouvelée 12 à 14 heures

Imprégner dans une solution

de Fontana à 38°-40°..... 15 à 20 minut.

Les coupes deviennent brunes.

Réduire dans une solution de

Formol à 1 %..... 30 minut.

Virer à l'or :

Chlorure d'or à 2 %..... X gouttes

Eau distillée 5 cc.

Fixer dans l'hyposulfite de sou-

de à 5 %..... 2 à 3 minut.

Laver à l'eau courante.

Colorer le fond au rouge bor-

deaux (de Krall) à 0,5 1 minut.

Rincer. Déshydrater. Monter.

Pour terminer, nous indiquerons que tous nos fixateurs et colorants ont été faits en quantité suffisante afin que les mêmes conditions se trouvent réalisées sur chacune de nos coupes. Nous ferons cependant remarquer que sur les colorants, l'action du vieillissement, en augmentant leur pouvoir, nous a obligé à diminuer sensiblement leur temps d'action. Pour ceux qui devaient être préparés extemporanément, nous nous sommes efforcé de les réaliser dans les mêmes conditions.

2. - Expérimentation

Nos expériences, qui avaient pour but, comme nous l'avons vu, de réaliser des cirrhoses chez le cobaye, ont porté sur un chiffre global d'animaux s'élevant à 105. Ils furent répartis en 5 séries :

1. Une première série, série 53, comportant 24 cobayes mâles, est mise en expérience le 21 janvier 1938. Ils reçoivent chacun par voie intra-péritéonale, et en une seule fois, 1/100^e de mmgr. de culture de bacilles de Koch (souche provenant du Laboratoire de M. le Professeur Arloing). A partir du huitième jour, on sacrifie un cobaye tous les huit jours.

2. Le 3 mars 1938, seconde série, série 54, 11 cobayes, est mise en expérience dans les mêmes conditions. Le sacrifice a lieu tous les quinze jours à partir du quinzième jour.

3. Une troisième série tuberculeuse, série 58, 12 cobayes, est mise en train le 5 janvier 1939. Les animaux furent sacrifiés à des intervalles plus rapprochés, variant de 2 à 4 jours. Le premier cobaye fut tué un mois après l'inoculation.

Dans chacune de ces trois premières séries, la tuberculinisation des animaux fut vérifiée par des intradermo-réactions, répétées, à la tuberculine.

4. Le 28 mai 1938, 24 cobayes appartenant à la série 56 sont soumis à l'intoxication phosphorée. Ils reçoivent deux fois par semaine, *per os*, II gouttes d'huile phosphorée au 1/100^e. A la fin de la deuxième

semaine, dix sont morts spontanément du fait d'une intoxication trop massive. On les remplace par 10 cobayes neufs et l'ensemble du lot ne reçoit plus alors que II gouttes d'huile phosphorée, une fois par semaine. Tous les quinze jours, et à partir du quinzième jour, un des animaux fut sacrifié.

5. Enfin, le 15 avril 1938, une cinquième série, série 57, de 24 animaux, reçoit deux fois par semaine et *per os* également, IV gouttes de tétrachlorure de carbone. Cette dose amenant des morts rapides, fut ramenée à IV gouttes, une fois par semaine, à partir de septembre, pour les animaux restants. Un cobaye fut sacrifié tous les quinze jours.

Nous ne tiendrons pas compte de cette série, le manque de temps ne nous ayant pas permis de faire un examen complet des préparations.

Nous noterons qu'un certain nombre d'éléments de notre élevage fut atteint de pseudo-tuberculose, ce qui fait qu'en définitive, sur un total de 105 précédemment mentionnés, il ne nous resta qu'une soixantaine de cobayes exempts de lésions étrangères.

Avant d'exposer nos observations, nous indiquons que chaque animal fut sacrifié en période digestive, par piqûre du bulbe. La mort était instantanée. L'autopsie immédiate nous permettait, dans un temps excessivement restreint, de prélever un certain nombre de fragments de tissu hépatique, pris dans des lobes différents. Trois d'entre eux, dont l'épaisseur est inférieure à 1/2 mm., avec une surface atteignant

1 cm³ étaient aussitôt mis dans le liquide Regaud et portés à la glacière. Trois autres étaient fixés au Bouin-Limousin, enfin trois derniers mis dans le Formol salé.

Ces renseignements fournis, nous allons rapporter dans deux tableaux, un pour les séries tuberculeuses, l'autre pour la série phosphorée, les observations relatives à un certain nombre d'animaux, choisis parmi les plus démonstratifs et classés de telle sorte que la durée de l'infection ou de l'intoxication aille en croissant. En outre, pour bien montrer que les agents chimiques ou microbiens, choisis par nous, aboutissent à la cirrhose au bout d'un temps plus ou moins long, nous rapporterons également les observations d'un certain nombre de cobayes soumis aux mêmes conditions, mais pris dans des séries où la durée de l'intoxication et de l'infection fut plus longue que pour les nôtres. Nous les devons à une expérimentation antérieure de notre maître, M. le Médecin Lieutenant-Colonel Meersseman.

SÉRIES TUBERCULEUSES

**Animaux ayant reçus par la voie intrapéritonéale
1/100 de mmgr. de culture de bacilles de Koch**

DURÉE DE L'INFECTION : 7 jours.

ANIMAUX : série 53, n° 17.

AUTOPSIE : Aucune lésion macroscopique, sauf peut-être une très légère réaction des ganglions inguinaux et lombaires.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. (1) : foie sensiblement normal à cellules claires. Certaines régions centro-lobulaires montrent une congestion capillaire nette.

Trichrome : mêmes constatations.

Regaud : Chondriome normal présentant des signes d'activité moyenne. Autour des espaces portes : filaments, formes massuées et grains en proportion variable, mais avec prédominance habituelle des formes actives. Autour des veines sus-hépatiques, aspect habituel de plastas volumineux, assez peu nombreux, arrondis, ovalaires ou quadrangulaires.

Au niveau de certaines régions périportales, quelques plastas vacuolaires.

Carmin de Best : glycogène normal.

DURÉE DE L'INFECTION : 13 jours.

ANIMAUX : série 53, n° 19.

AUTOPSIE : Aucune lésion macroscopique, sauf peut-être une très légère réaction des ganglions inguinaux et lombaires.

(1) Hémalun - érythrosine - safran.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : foie sensiblement normal à cellules claires. Certaines régions centro-lobulaires montrent une congestion capillaire nette.

Trichrome : mêmes constatations.

Regaud : Chondriome normal.

Carmin de Best : glycogène normal.

DURÉE DE L'INFECTION : 14 jours.

ANIMAUX : série 54, n° 2.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : aspect d'un foie sain, à cellules intensément clarifiées. Seuls, quelques éléments au voisinage des espaces portes, montrent un aspect moins clair. Pas d'infiltration périportale. Pas de congestion.

Trichrome : mêmes constatations.

Regaud : aspect normal du chondriome. Sa disposition est marginée. Les formes filamenteuses sont nombreuses. Les formes granuleuses se trouvent, comme à l'ordinaire, au contact immédiat des vaisseaux centro-lobulaires. On note la présence, dans quelques cellules sans topographie élective d'ailleurs, de grains assez volumineux et vacuolaires.

Carmin de Best : richesse en glycogène un peu moindre.

Réticuline : réseau à peine imprégné.

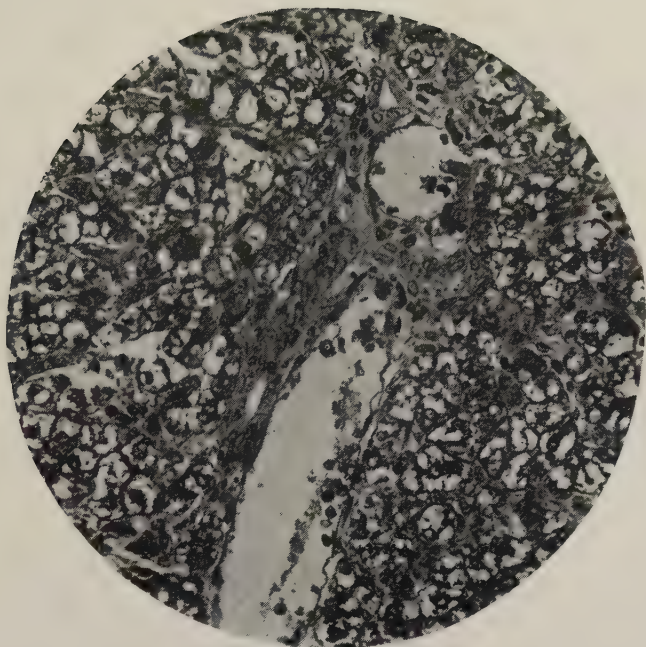
DURÉE DE L'INFECTION : 21 jours.

ANIMAUX : série 54, n° 3.

AUTOPSIE : Animal présentant des lésions cutanées d'origine indéterminée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

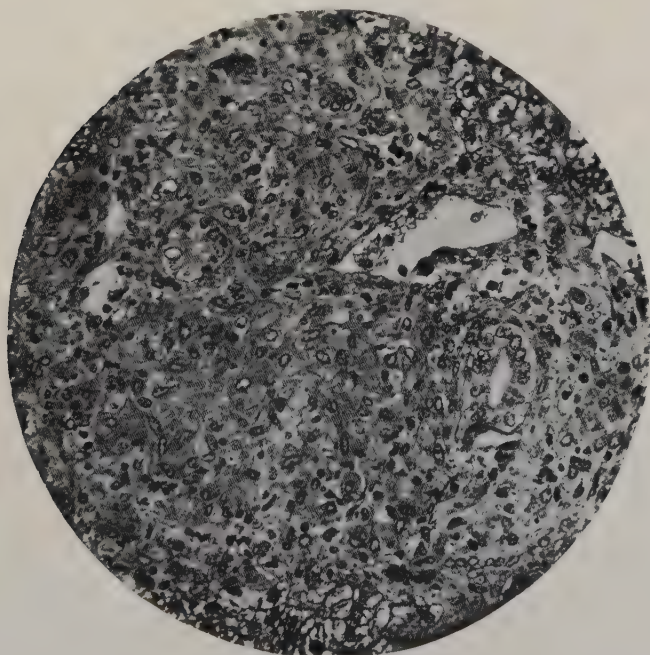
Nous ne tiendrons pas compte des résultats observés.



COBAYE N° 4. — SÉRIE 54.

H. E. S. — Objectif N° 7

*Hépatite chronique tuberculeuse. Région périportale.
Début de l'infiltration lympho-histio-cytaire.*



COBAYE N° 4. — SÉRIE 54.

H. E. S. — Objectif N° 7

*Hépatite chronique tuberculeuse. Région périportale.
Ilot lympho-conjonctif de dimensions déjà considérables.*

DURÉE DE L'INFECTION : 27 jours.

ANIMAUX : série 54, n° 4.

AUTOPSIE : Petite lésion caséuse au point d'inoculation. Légère réaction des ganglions lombaires et coeliaques. Foie normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Aspect uniformément clair des cellules hépatiques.

En un seul point, au voisinage d'un îlot lympho-histiocytaire, quelques travées, dont la réunion dessine un îlot grossièrement arrondi, sont formées de cellules rétractées très denses, très intensément colorées par l'érythrosine. Ces travées sont séparées par un œdème interstitiel assez accusé, dans lequel on trouve quelques polynucléaires et d'assez nombreux débris cellulaires et nucléaires.

Pas de congestion marquée.

Lésions périportales nettes, mais variables. Quelques espaces portes n'en montrent point, d'autres présentent une très discrète infiltration, d'autres montrent de petits nodules nettement individualisés, d'autres enfin présentent nodules beaucoup plus volumineux et ayant tendance à s'étaler. La constitution cytologique est la suivante : lymphocytes, histiocytes et quelques plasmocytes.

Trichrome : Mêmes constatations. Présence de collagène au sein des îlots lympho-histiocytaires, même dans ceux à peine individualisés.

Regaud : Chondriome assez riche, mais avec des signes d'activité réduite.

Présence un peu partout de formes volumineuses, arrondies ou piriformes et vacuolaires.

Au pourtour immédiat des îlots lympho-conjonctifs, présence de rares cellules en état de surcharge mitochondriale ou en début d'homogénéisation. Quelques fois, très rarement, quelques signes de dégénérescence graisseuse. On trouve des cellules malades isolées en plein îlot lympho-conjonctif.

Ces lésions sont toujours discrètes, inconstantes et parais-

sant assez contingentes par rapport aux lésions interstitielles.

Carmin de Best : Aspect sensiblement normal du glycogène.

Les cellules, au voisinage immédiat des îlots, en sont pauvres. Au sein même de l'îlot on trouve des éléments cellulaires contenant quelques parcelles de glycogène.

Laidleau : Réseau discrètement et irrégulièrement imprégné.

Au sein des îlots, présence de fibres courtes et trapues à disposition concentrique (il semble que ce soit les mêmes que celles colorées en bleu par le trichrome).

Bielchowsky : Réseau inter-cellulaire régulièrement imprégné.

Pas de fibre visible à l'intérieur des îlots.

DURÉE DE L'INFECTION : 28 jours.

ANIMAUX : série 58, n° 12.

AUTOPSIE : Légère réaction des ganglions lombaires, coeliaques et trachéo-bronchiques. Foie normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Ilôts péri-portaux de volume variable.

Cellules type clair dans l'ensemble.

Au voisinage des îlots, présence de cellules en dégénérescence acidophile.

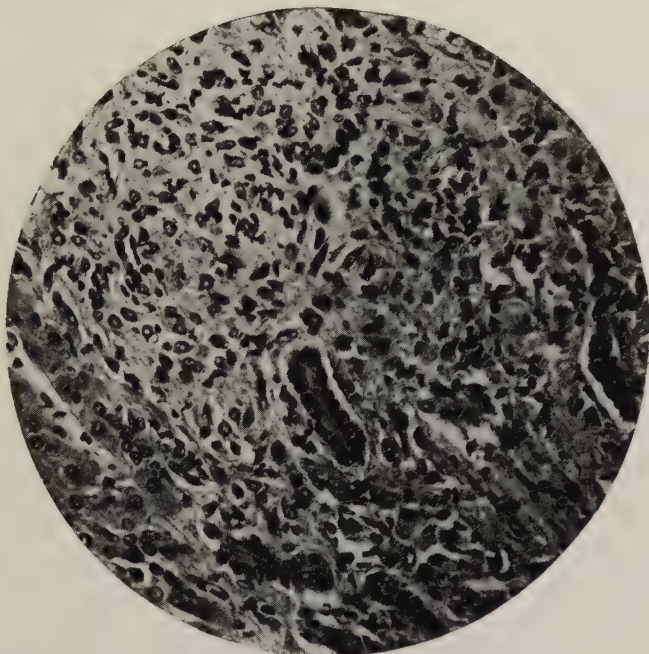
Regaud : Lésions discrètes ou inexistantes (type surcharge) au voisinage des espaces portes à peine infiltrés. Autour des gros îlots, rares aspects d'homogénéisation et de dégénérescence graisseuse.

DURÉE DE L'INFECTION : 34 jours.

ANIMAUX : série 58, n° 10.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

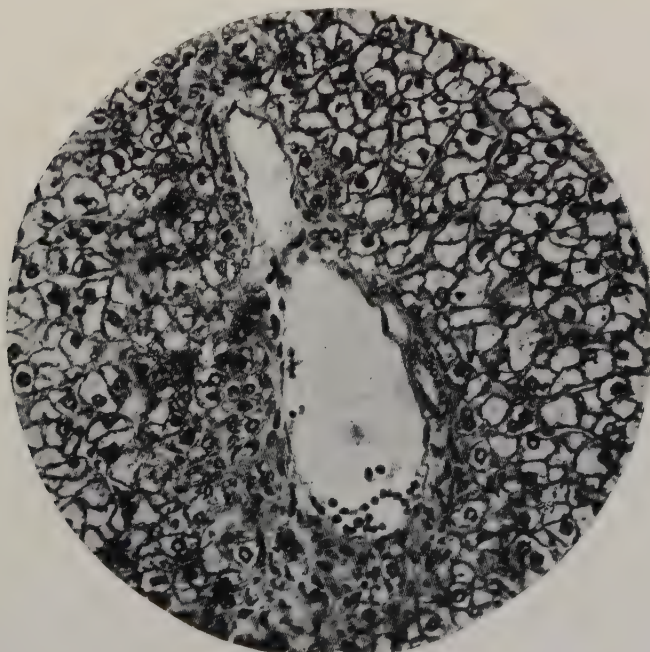
Mêmes constatations que pour le n° 12 de la série 58.



COBAYE N° 18. — SÉRIE N° 2.

H. E. S. — Objectif N° 7.

Hépatite chronique tuberculeuse : sclérose diffuse. Noter les aspects pseudo-canaliculaires et, en bas, à gauche, des travées hépatiques encore saines.



COBAYE N° 13. — SÉRIE N° 56.

H. E. S. — Objectif N° 7.

Hépatite chronique phosphorée. Début de l'infiltration lympho-histiocytaire périportale. Remarquer l'aspect clair des cellules hépatiques.

DURÉE DE L'INFECTION : 35 jours.

ANIMAUX : série 54, n° 5.

AUTOPSIE : Réaction discrète des ganglions lombaires.

Granulation de volume variable et d'aspect caséeux sur l'épiploon et le mésentère.

Foie augmenté de volume et présentant deux petites zonés d'aspects infarctoïdes, à base externe, situées au niveau du lobule de Spiegel et du lobe véciculaire.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Mêmes constatations que pour le n° 4 de la même série.

Nous noterons simplement que les lésions signalées à l'autopsie paraissent étrangères à la tuberculose.

DURÉE DE L'INFECTION : 36 jours.

ANIMAUX : série 58, n° 9.

AUTOPSIE : Lésions ganglionnaires et épiploïques. Foie augmenté de volume.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Mêmes observations que pour le n° 12 de la série 58.

DURÉE DE L'INFECTION : 54 jours.

ANIMAUX : série 54, n° 7.

AUTOPSIE : Aucune lésion macroscopique appréciable.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Cellules hépatiques relativement claires.

Congestion assez nette et afflux kuppférien dans les régions périportales. Présence de pigment ocre dans certaines cellules de Kuppfer.

Ilots lympho-histiocytaires à des stades divers, mais déjà volumineux dans l'ensemble. Entre les îlots, traînées lympho-conjonctives, tendant à réunir les régions périportales les unes aux autres.

Trichrome : Idem.

On vérifie ici encore la précocité d'apparition des fibres collagènes.

Regaud : Au niveau des zones péri-portales, le chondriome est particulièrement riche et abondant. Les formes filamenteuses y sont très rares. On ne trouve presque uniquement que de volumineuses granulations arrondies, ovalaires ou massuées, parfois vacuolaires; donc aspect de chondriome au repos. Certaines cellules conservent des apparences de grande activité et il semble, chose curieuse, que ce soient de préférence celles qui sont au contact même de l'îlot lympho-conjonctif, ou même déjà englobées par lui.

Les altérations cellulaires isolées sont relativement nombreuses. Au pourtour des espaces de Kiernan, presque sains ou à peine infiltrés, on trouve quelques cellules en surcharge mitochondriale. Autour des îlots volumineux, nombreux aspects de surcharge et même d'homogénéisation; lésions plus ou moins accusées et dégénérescence graisseuse. En outre, présence de cellules à chondriolyse complète, petites, denses, au sein même de l'îlot.

Carmin de Best et réticuline : Idem cobaye 4, série 54.

DURÉE DE L'INFECTION : 59 jours.

ANIMAL : série 53, n° 23.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Foie normal à cellules claires.

Congestion capillaire et vasculaire légère.

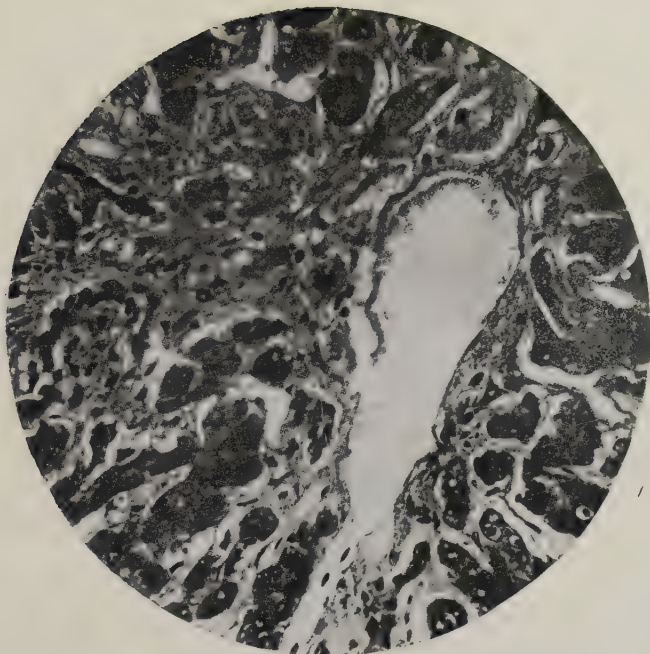
Regaud : Chondriome normal, mais peu riche en formes actives.

DURÉE DE L'INFECTION : 62 jours.

ANIMAL : série 54, n° 11.

AUTOPSIE : Nodule caséux au point d'inoculation.

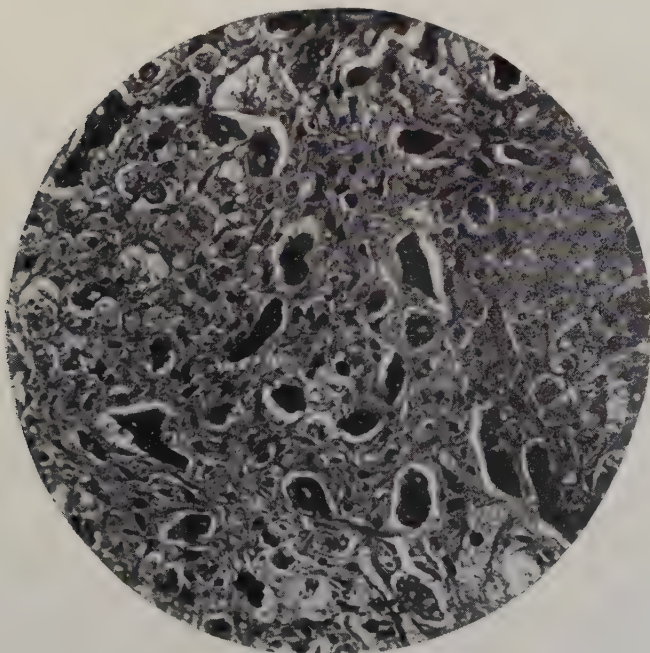
Réaction ganglionnaire nette. Foie un peu pâle et semé à la surface et à la coupe de nombreux grains blancs extrêmement fins.



COBAYE O. D. J. N. — SÉRIE N° 21.

H. E. S. — Objectif N° 7.

Hépatite chronique phosphorée. Ilot lympho-conjonctif de dimensions déjà importantes.



COBAYE N° 81 bis. — SÉRIE N° 21.

H. E. S. — Objectif N° 7.

Hépatite chronique phosphorée. Sclérose diffuse. Noter les aspects pseudo-canaliculaires.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Cellules hépatiques du type clair.

Afflux kuppférien net avec cellules chargées de pigments ocres. Infiltration variable suivant les points, mais souvent très notable, avec larges îlots arrondis ou allongés, dont quelques-uns montrent des cellules géantes.

Trichrome : Idem.

On note l'importance de l'infiltration collagène.

Regaud : Chondriome assez riche avec signes d'activité.

En certaines zones, les formes volumineuses prédominent, avec aspects fréquents de vacuolisation.

A la périphérie des îlots lympho-conjonctifs, images d'homogénéisation et de dégénérescence graisseuse. Nombreuses cellules hépatiques, en chondriolyse ou en homogénéisation, isolées en plein îlot.

Par ailleurs, les zones périportales montrent de nombreuses cellules en surcharge, mais côte à côte, avec ces cellules, l'on voit souvent des éléments à chondriome normal ou présentant des signes de grande activité.

Lésions cellulaires fréquentes autour des espaces presque intacts.

En plein lobule, on trouve aussi des cellules en état de surcharge mito-chondriale.

Carmin de Best : Constatacion identique aux animaux précédents de la même série.

Réticuline : Réseau intercellulaire d'aspect normal. Exagération nette du réseau périportale.

DURÉE DE L'INFECTION : 70 jours.

ANIMAL : série 54, n° 10.

AUTOPSIE : Réaction ganglionnaire discrète. Foie normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Même observation que pour le n° 7, série 54.

Trichrome : Même observation que pour le n° 7, série 54.

Regaud : Même observation que pour le n° 7, série 54.

Réticuline : Réseau intercellulaire peu marqué.

Réticulose nette au niveau des espaces portes et des îlots lympho-conjonctifs.

DURÉE DE L'INFECTION : 76 jours.

ANIMAL : série 54, n° 9.

AUTOPSIE : Nodule caséux au point d'inoculation.

Réaction ganglionnaire discrète. Foie gros, pâle, consistance augmentée. Présence de deux nodules caséux à sa surface.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Constatations habituelles, mais moins accentuées.

Trichrome : Idem.

Carmin de Best : Idem.

Regaud : Blocs égarés.

Réticuline : Aspect comparable au n° 10, série 54.

DURÉE DE L'INFECTION : 102 jours.

ANIMAL : série 54, n° 8.

AUTOPSIE : Réaction ganglionnaire nette. Foie normal.

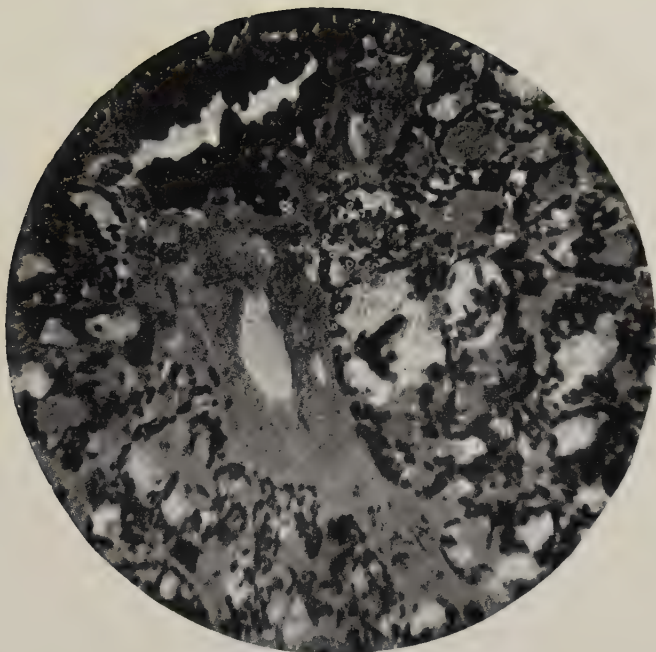
EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Cellules hépatiques du type granuleux mais non foncé. Les cellules centro-lobulaires sont plus claires, mais plus petites. Infiltration périportale peu marquée, souvent nulle. Afflux kuppferien marqué.

Carmin de Best : Cellules hépatiques pauvres en glycogène. Les flaques sont très clairsemées et souvent réduites à quelques grains. De nombreuses cellules renferment des vacuoles incolores, à la périphérie desquelles on trouve quelques grains de glycogène.

Regaud : Chondriome dans l'ensemble actif ; nombreuses formes en filaments.

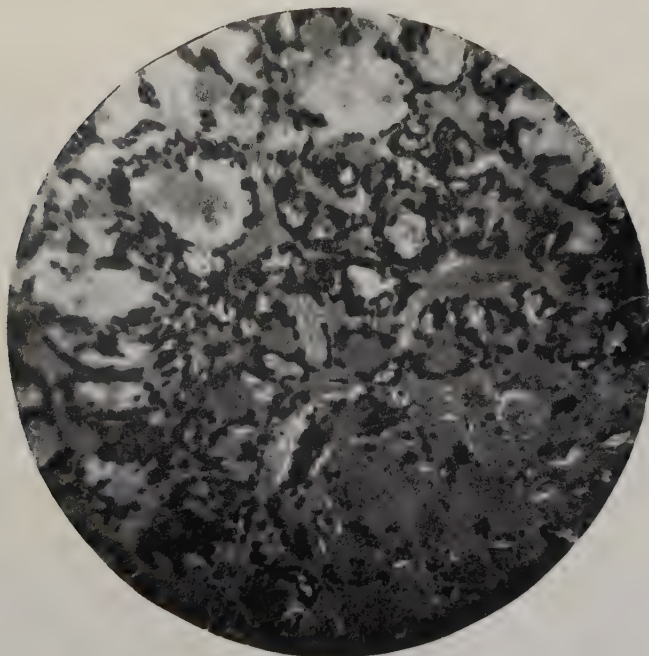
Assez nombreux aspects de gros grains ou de massue, vacuolaires.



COBAYE N° 4. — SÉRIE N° 54.

Regaud. — Immersion.

Hépatite chronique tuberculeuse. Région périportale. Début de l'infiltration lympho-histiocytaire. Chondriome normal.



COBAYE N° 4. — SÉRIE N° 54.

Regaud. — Immersion.

Hépatite chronique tuberculeuse. Chondriome demeuré sensiblement normal, au contact d'un îlot lympho-conjonctif déjà volumineux (au bas de la figure).

Par ailleurs, lésions à prédominance périportale, mais non au contact immédiat des espaces portes, dont le pourtour est formé le plus souvent par des cellules d'aspect normal. Les lésions consistent en surcharge mitochondriale et en homogénéisation.

Ces préparations donnent l'impression que les lésions mitochondriales et l'infiltration périportale évoluent parallèlement, mais indépendamment les unes des autres et pouvant présenter un décalage chronologique plus ou moins accusé.

Réticuline : Réticulose périportale nette, se présentant soit sous forme de travées périlobulaires, soit d'une manière diffuse.

DURÉE DE L'INFECTION : 159 jours.

ANIMAL : série 2, n° 18.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Sclérose périportale, à type insulaire, avec prolongements tendant à donner l'aspect annulaire. Sclérose jeune avec éléments cellulaires nombreux, petites cellules rondes, cellules fixes et quelques éléments semblant être des cellules hépatiques résiduelles, et assez nombreux pseudo-canalicules.

Lésions cellulaires moyennement accusées.

Congestion capillaire peu marquée.

DURÉE DE L'INFECTION : Indéterminée.

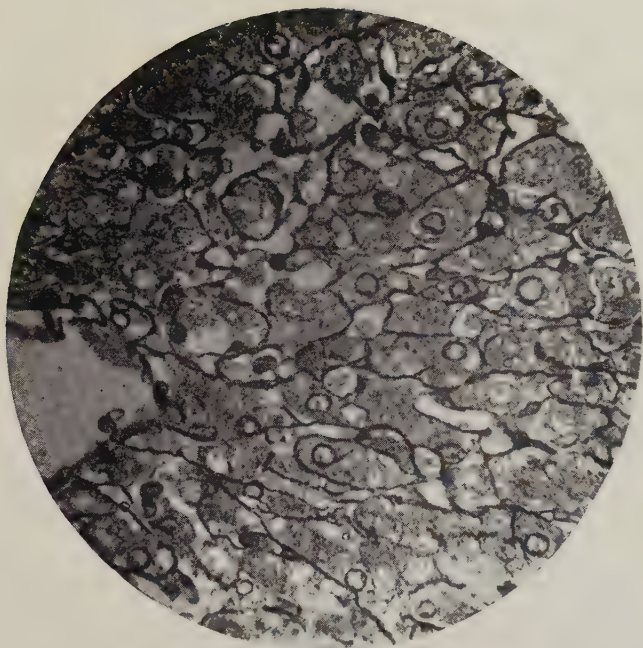
ANIMAL : série 12, n° 57.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Sclérose avancée, tantôt insulaire à larges îlots confluent, parfois vaguement annulaire, le plus souvent diffuse et interstielle. Sclérose encore riche en cellules.

Nombreux pseudo-canalicules.

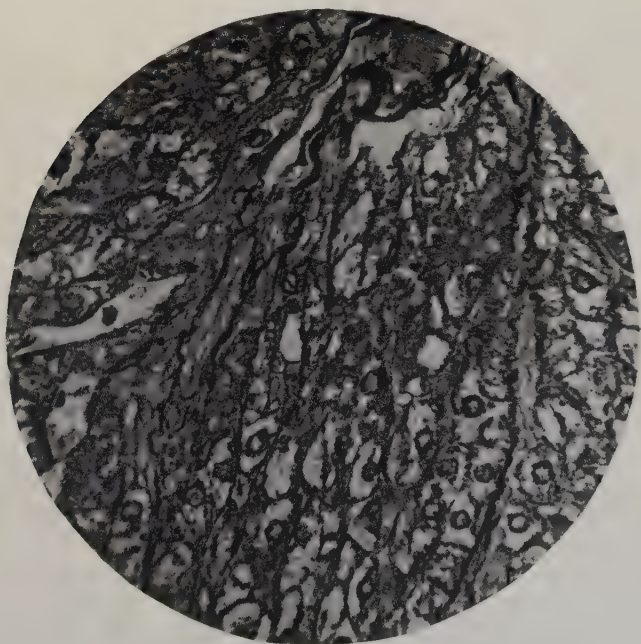
Rares zones de cyto-stéato-nécrose.



COBAYE N° 26. — SÉRIE N° 56.

Foot. — Objectif N° 9.

Hépatite chronique phosphorée. Région périportale. Réticulose.



COBAYE N° 13. — SÉRIE N° 56.

Foot. — Objectif N° 9.

Hépatite chronique phosphorée. Trainées de réticolose à trajet périlobulaire, partant d'un espace porte à peine infiltré.

SÉRIE PHOSPHORÉE

Animaux intoxiqués
par 2 gouttes d'huile phosphorée au 1/100
(1 fois par semaine)

DURÉE DE L'INTOXICATION : 25 jours.

ANIMAL : série, 56, n° 11.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Aspect typique de foie normal, à cellules claires.

Trichrome : Mêmes constatations.

Carmin de Best : Glycogène normal.

Regaud : Chondriome abondant, d'aspect et de forme normaux, au niveau des régions centro-lobulaires et intra-lobulaires. Au niveau des espaces portes : grande abondance des formes arrondies ou ovalaires, volumineuses, parfois monstrueuses, le plus souvent vacuolaires, formes qui apparaissent soit isolées, soit à l'extrémité d'un filament mitochondrial plus ou moins long.

Par ailleurs, tendance nette à la surcharge mitochondriale, sans aspect d'homogénéisation.

Dans l'ensemble, chondriome nettement marginé.

Réticuline : Réseau intercellulaire très fin, très grêle, mais ni plus net ni plus épais au voisinage des espaces portes ou centro-lobulaires.

DURÉE DE L'INTOXICATION : 40 jours.

ANIMAL : série 56, n° 2.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Les cellules sont dans l'ensemble granuleuses, moyennement foncées, elles ont perdu la netteté de leur limite et de leur ordination trabéculaire.

Capillaires et vaisseaux sièges d'une congestion marquée.

Quelques espaces portes montrent un début très net d'infiltration lympho-histiocytaire, avec aspects diapédétiques. Les éléments kuppériens semblent affluer vers les espaces de Kiernan.

Trichrome : On note la précocité de la réaction et de l'infiltration conjonctive : autour des espaces porto-biliaires d'apparence normale ou ne montrant qu'un léger début d'infiltration, on voit des fines fibrilles collagènes, nettement et intensément colorées en bleu, rayonnant autour de l'espace et s'insinuant, à plus ou moins longue distance, entre les éléments cellulaires.

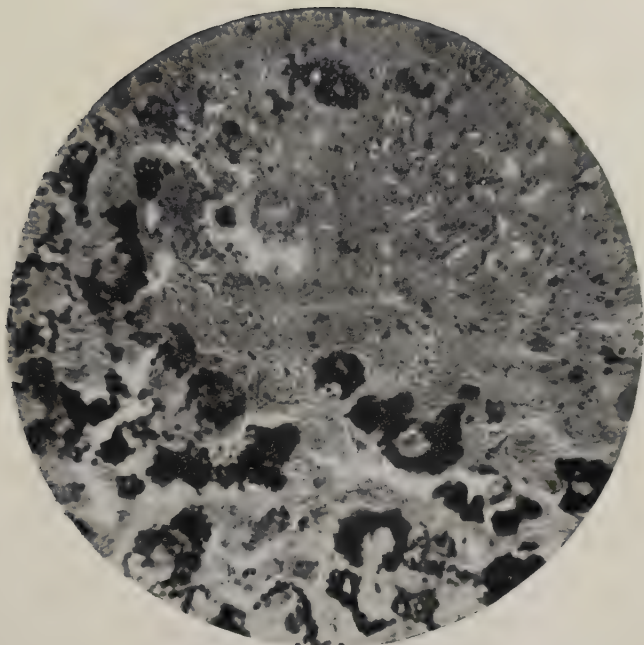
Carmin de Best : Appauvrissement du glycogène.

Regaud : L'aspect des lésions mitochondriales et leur localisation sont comparables au n° 11, mais plus accusés. Aspects fréquents de surcharge donnant l'apparence d'amas mûri-formes. Souvent aussi aspect de chondriolyse et d'homogénéisation au début.

Dans l'ensemble, les formes actives sont moins abondantes qu'à l'état normal.

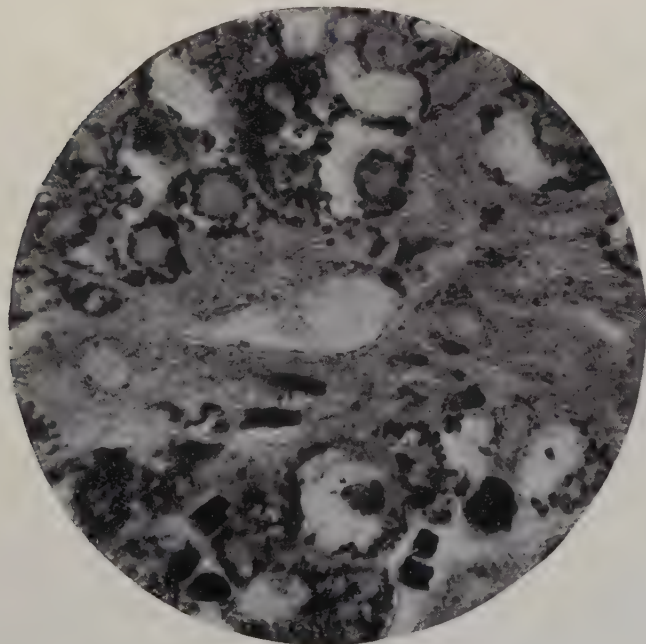
Réticuline : Réseau périportal nettement dessiné avec fibres volumineuses. Ailleurs réseau grêle, discontinu, paraissant plus accentué que normalement. Il arrive de trouver en plein lobule des fibres doublées d'épaisseur. En particulier, sur le trajet réunissant les différents espaces porto-biliaires on trouve un réseau mieux dessiné, avec fibres volumineuses. Il est intéressant de noter aucune réaction cellulaire interstitielle au niveau de ces trajets. On dirait donc que la réticulose trace déjà le chemin de la sclérose future.

En comparant ces résultats avec ceux obtenus avec le trichrome, il semble que les fibres colorées par le bleu d'aniline sont les mêmes que celles imprégnées par l'argent. Ces



COBAYE N° 4. — SÉRIE N° 54.
Regaud. — Immersion.

Hépatite chronique tuberculeuse. Lésions mitochondriales au contact d'un volumineux ilôt lympho-conjonctif.



COBAYE N° 2. — SÉRIE N° 56.
Regaud. — Immersion.

Hépatite chronique phosphorée. Espace porte encore intact. Lésions mitochondriales (prédominance des grains volumineux, cellules en surcharge).

dernières sont cependant plus nettes. Cela provient peut-être que le stade de réticuline, envisagé comme précollagène, est très transitoire et évolue rapidement vers la collagénéisation.

Enfin, il se confirme nettement que la technique de Laidleau et celle de Bielchowsky ne colorent pas exactement les mêmes éléments.

DURÉE DE L'INFECTION : 47 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 20.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Infiltration discrète le plus souvent, parfois plus accusée des espaces porto-biliaires et de type histiocytaire. Parfois afflux manifeste des cellules de Kupffer.

Trichrome : On note l'importance de la réaction collagène.

Carmin de Best : Raréfaction du glycogène.

Regaud : Lésions discrètes du chondriome périportal : raréfaction des filaments, prédominance de gros grains vacuolaires ou non, assez nombreux aspects de surcharge.

Réticuline : Réseau très richement et très diffusément imprégné.

DURÉE DE L'INFECTION : 54 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 13.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Aspect identique au n° 2, avec la différence que les cellules d'aspect granuleux se trouvent plus volontiers au voisinage des espaces portes.

Trichrome : Mêmes constatations qu'au n° 2.

Carmin de Best : Appauvrissement net du glycogène, en particulier au voisinage des espaces portes infiltrés.

Regaud : Mêmes constatations qu'au n° 2.

En plus les formes en bâtonnets se trouvent au voisinage

des veines sus-hépatiques. Il semble donc qu'il y ait là une tentative de suppléance par rapport à l'inactivité relative des cellules périportales.

Réticuline : Aspect semblable au n° 11.

DURÉE DE L'INFECTION : 60 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 26.

AUTOPSIE : Mort spontanément.

H. E. S. : Sclérose périportale déjà nette, franchement infiltrée de collagène, et se présentant, soit sous forme de traînée à direction périlobulaire, soit surtout sous forme insulaire. Cette sclérose, jeune, est infiltrée de nombreux éléments cellulaires, histiocytes surtout, rares lymphocytes, plasmocytes et fibroblastes. Ces éléments se groupent volontiers en îlots. Cette sclérose s'insinue entre les cellules, disloque les travées, isole des petits groupes cellulaires qui sont plus basophiles que normalement. Au voisinage des espaces portes nombreux pseudo-canalicules avec toutes les transitions entre la cellule hépatique et les cellules des pseudo-canalicules.

Trichrome : Mêmes constatations.

Réticuline : Réaction réticulinique plus intense et plus généralisée que précédemment. Fibres en général volumineuses. (Au niveau des régions périportales le réseau coloré par le trichrome est plus important).

Nous ne tiendrons pas compte du *Regaud* et du *Carmin de Best*, l'autopsie n'ayant pas été faite immédiatement après la mort.

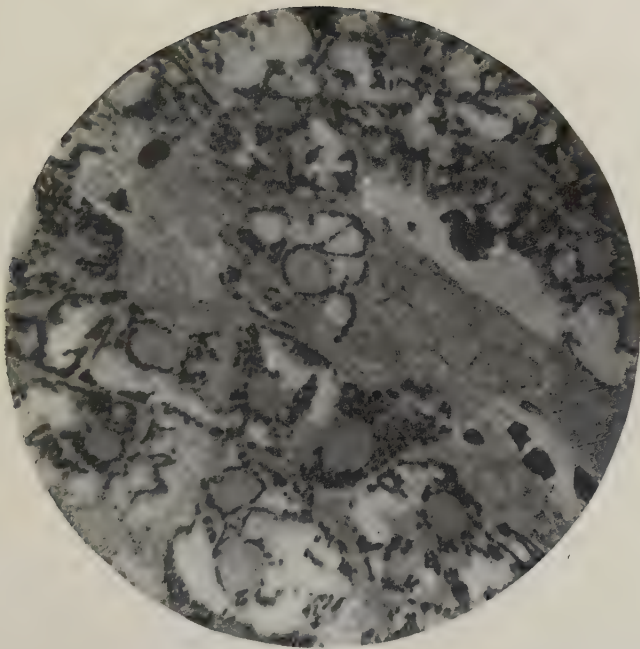
DURÉE DE L'INFECTION : 63 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 15.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

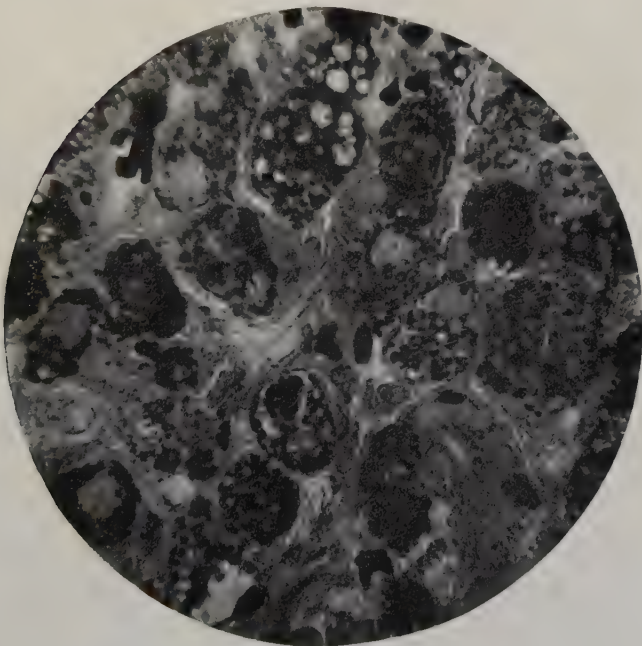
Aspect identique au n° 13.



COBAYE N° 4. — SÉRIE N° 56.

Regaud. — Immersion.

*Hépatite chronique phosphorée. Espace porte encore intact.
Deux cellules en surcharge mitochondriale.*



COBAYE N° 26. — SÉRIE N° 56.

Regaud. — Immersion.

Hépatite chronique phosphorée. Importantes lésions du chondriome (hémogénéisation, chondriolyse) et cyto-stéato-nécrose, à la périphérie d'un îlot lympho-conjonctif périportal.

DURÉE DE L'INFECTION : 68 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 14.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Aspect identique au n° 13.

DURÉE DE L'INFECTION : 112 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 4.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Aspect comparable au n° 20.

Trichrome : Aspect comparable au n° 20.

Carmin de Best : Glycogène assez bien conservé.

Regaud : Chondriome riche avec nombreuses formes filamenteuses. Lésions discrètes périportales : gros grains vacuolaires, rares aspects de surcharge et d'homogénéisation.

Réticuline : Réseau intercellulaire coloré de façon discontinue et généralement grêle.

Réseau périportal nettement plus accusé.

DURÉE DE L'INFECTION : 140 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 5.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Infiltration lympho-histiocytaire périportale assez riche.

Assez nombreuses travées scléreuses à trajet périlobulaire et axe capillaire. Très important afflux kuppferien, surtout périportal.

Cellules tuméfiées inégalement, à limites floues.

Congestion vasculaire sans congestion capillaire très marquée.

Carmin de Best : Teneur moindre en glycogène.

Regaud : Lésions mitochondriales habituelles légères et peu étendues.

Réticuline : Réseau péri-cellulaire nettement visible avec parfois fibres épaissies.

Réseau péri-portal manifestement plus développé, plus fourni, plus épais.

DURÉE DE L'INFECTION : 174 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 6.

AUTOPSIE : Foie volumineux sans lésion macroscopique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Aspect identique au n° 5, mais congestion capillaire plus accusée avec en certains points de petites suffusions hémorragiques. Nombreux éléments küppfériens, bourrés de pigment ocre.

Trichrome : Identique.

Carmin de Best : Foie encore assez riche en glycogène.

Regaud : Altérations très discrètes du chondriome, dont l'aspect d'ensemble est très sensiblement normal avec des marques d'activité très marquées. Certaines cellules périportales présentent de gros grains vacuolaires voisinants avec des aspects normaux. Pas de surcharge, ni d'homogénéisation.

Réticuline : Aspect sensiblement normal.

DURÉE DE L'INFECTION : 189 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 21.

AUTOPSIE : Foie volumineux, fond ardoisé avec fin piqueté hémorragique. Consistance légèrement augmentée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Cellules généralement claires à limite un peu brouillée.

Congestion modérément accusée.

Infiltration périportale inconstante et extrêmement discrète.

Quelques traînées conjonctives périlobulaires.



COBAYE N° 1. — SÉRIE N° 41.

Foot. — Objectif N° 9.

Foie de cobaye normal.



COBAYE N° 8. — SÉRIE N° 54

Foot. — Objectif N° 9.

Hépatite chronique tuberculeuse. Réticulose diffuse au voisinage d'un espace porte encore à peine infiltré.

Trichrome : Identique.

Carmin de Best : Glycogène sensiblement normal.

Regaud : Constatations identiques au n° 6, mais altérations un peu plus accusées et plus diffuses dans la totalité du lobule. Au voisinage des espaces portes quelques aspects de surcharge.

Réticuline : Aspect identique au n° 6, sauf en un point de la coupe où les fibres sont nettement plus épaisses. Là encore prédominance nette périportale.

DURÉE DE L'INFECTION : 236 jours.

ANIMAUX : Série 56, n° 12.

AUTOPSIE : Rien à signaler.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Enorme congestion capillaire généralisée à tout le lobule à l'exception des régions centro-lobulaires ; suffusions hémorragiques, nombreux dépôts de pigment ocre.

Infiltration périportale discrète. Assez nombreuses traînées périlobulaires. Afflux küppférien considérable.

Trichrome : Appauvrissement marqué en glycogène.

Regaud : Lésions habituelles avec prédominance au niveau des cellules périportales : filaments rares, grains vacuolaires, surchargé, homogénéisation.

Réticuline : Légère réaction du réseau réticulinique.

DURÉE DE L'INFECTION : 19 mois.

ANIMAUX : Série 21, n° O.D.J.N.

AUTOPSIE : Foie de volume sensiblement normal, montrant des parties jaune-chamois pâles, prédominantes vers les bords, de consistance tendre, et des parties congestionnées entourées par les premières et de consistance dure.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Deux aspects nettement différents.

— Dans la majeure partie de la préparation, sclérose péri-

portale modérément accusée, insulaire ou périlobulaire. Légère cyto-stéato-nécrose. Congestions moyennement accusées des capillaires radiés.

— Correspondant aux zones foncées signalées à l'autopsie, image de sclérose très développée, dont la démarcation avec les deux zones précédentes est très tranchée. A la périphérie de ces placards, sclérose d'apparence moyennement annulaire entourant un parenchyme relativement sain. Ailleurs sclérose diffuse avec nombreux aspects pseudo-canaliculaires. Nombreux éléments cellulaires conjonctifs.

Trichrome : Identique.

Regaud : Chondriome raréfié dans son ensemble. Pas de grains vacuolaires. Images de surcharge. Rares aspects d'homogénéisation coexistant avec de rares aspects de cyto-stéato-nécrose.

DURÉE DE L'INFECTION : 24 mois.

ANIMAUX : Série 2I, n° 81 bis.

AUTOPSIE : Autopsie tardive. Foie friable.

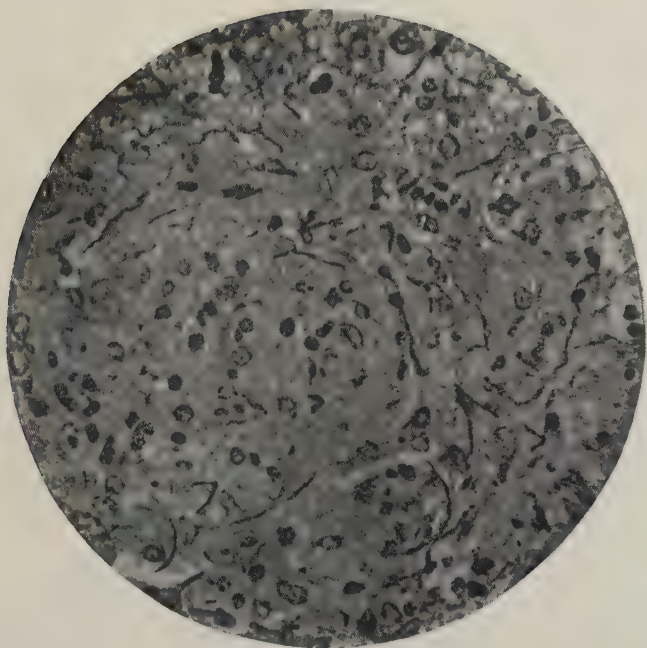
EXAMEN HISTOLOGIQUE :

H. E. S. : Inégalité d'aspect suivant les points.

— Certaines zones montrent que des lésions cellulaires de cyto-stéato-nécrose, intéressant surtout la périphérie du lobule. Réaction lympho-histiocytaire très discrète des espaces portes avec par endroit un début de sclérose qui tend à diffuser en pointe à direction périlobulaire.

— Ailleurs îlots importants de sclérose périportale très jeune, réduite presque à un œdème interstitiel. Au sein de cette sclérose, aspects pseudo-canaliculaires nombreux et nets, on en trouve même dans certaines régions périportales où il n'y a pratiquement pas encore de sclérose, ce qui montre qu'il y a bien modification autonome des cellules hépatiques.

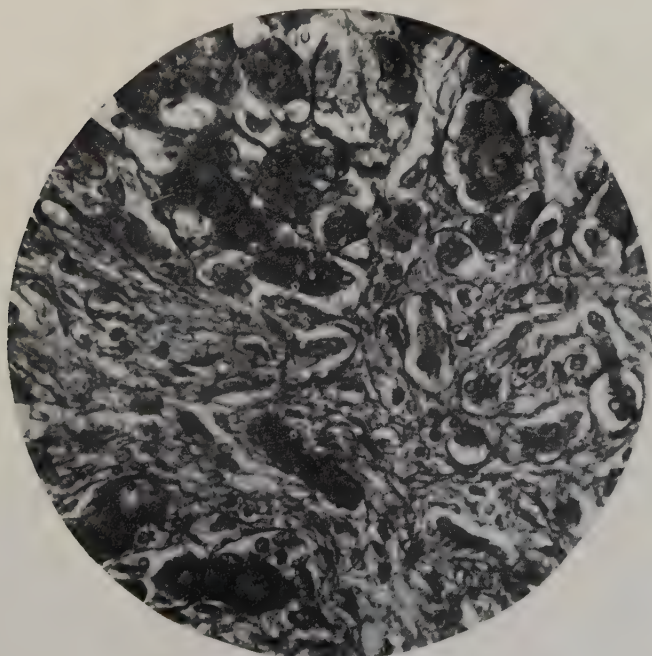
— Dans d'autres zones, sclérose plus avancée, impré-



COBAYE N° 4. — SÉRIE N° 54.

Foot. — Objectif N° 9.

Hépatite chronique tuberculeuse. Ilot lympho-conjonctif périportal. Réticulose.



COBAYE N° 57. — SÉRIE N° 12.

Foot. — Objectif N° 9.

Hépatite chronique tuberculeuse. Sclérose diffuse. Réticulose importante.

gnée de collagène, envahissant tout le lobule. Aspects pseudo-canaliculaires nombreux.

Importante congestion capillaire, réalisant par endroit de larges hémorragies interstitielles.

Au voisinage des îlots lympho-conjonctifs, abondance des éléments kuppérien.

Trichrome : Même aspect. On distingue mieux les aspects pseudo-canaliculaires, qui sont pour certains, réduits à 2 ou 3 cellules allongées, aplaties entre les travées hépatiques plus ou moins désorganisées. Leur cytoplasme est fortement basophile.

Intoxication par le Tétrachlorure de carbone

A titre uniquement documentaire, nous donnerons l'impression d'ensemble qui résulte de notre expérimentation sur l'intoxication chronique du cobaye, par le tétrachlorure de carbone :

Au point de vue topographique, il faut noter tout d'abord la très nette prédominance des lésions cellulaires au niveau des régions centro-lobulaires. Peu nette, lorsque les lésions sont encore discrètes, cette prédominance s'accuse rapidement et acquiert sa netteté maxima chez les animaux dont l'intoxication paraît avoir évolué suivant le mode aigu. Ces lésions consistent essentiellement en cyto-stéato-nécrose et peuvent arriver à la destruction totale de toutes les cellules, à l'exception d'une zone périportale plus ou moins étroite.

Les Regaud permettent de noter en même temps, des lésions d'homogénéisation et de chondriolyse plus ou moins complète. A la périphérie des espaces portes, les lésions du chondriome procèdent des mêmes types que ceux observés dans les autres séries, mais nettement moins accusées.

Le carmin de Best montre la disparition totale du glycogène dans les régions centro-lobulaires et sa persistance beaucoup plus longue dans les régions périportales.

Du point de vue chronologique, si les lésions du

chondriome apparaissent très précoces, la réaction conjonctive l'est également. L'infiltration périportale n'est jamais très accusée, mais la réaction collagène s'affirme très précocement et ne tarde pas à s'accuser. Dans son ensemble, elle est d'ailleurs plus périportale que centro-lobulaire. Chez aucun animal, on n'arrive encore cependant à une sclérose caractérisée (l'intoxication a duré un an pour un des animaux).

Noter enfin que les lésions centro-lobulaires s'accompagnent d'une congestion capillaire et vasculaire extrêmement intense.

On ne relève aucun fait intéressant sur les Bielchowsky. La technique de Laidleau n'a pas été mise en œuvre.

Tels sont les résultats que nous avons obtenus. Nous allons voir au chapitre suivant comment nous avons cru devoir les interpréter.

CHAPITRE IV

Discussion des résultats

Dans ce dernier chapitre, destiné à discuter les résultats obtenus, nous allons envisager dans son ensemble la marche du processus cirrhotique, telle qu'elle nous est apparue à la suite de nos recherches. Nous l'envisagerons, d'abord, au cours de l'infection chronique tuberculeuse, et en second lieu, au cours de l'intoxication chronique phosphorée. Pour conclure, nous tenterons de synthétiser nos constatations dans un schéma imparfait certes, mais objectif. Enfin, dans une deuxième partie, nous parlerons rapidement du problème de la réticulose et des pseudo-canalicules biliaires.

INFECTION CHRONIQUE TUBERCULEUSE :

De l'étude de l'infection chronique tuberculeuse, il ressort nettement, que dans l'évolution vers l'hépatite chronique, deux processus marchent côte à côte avec la possibilité, à un certain moment, de s'intriquer plus ou moins intimement et de telle sorte que leur démarcation n'est plus possible. Ces deux processus sont :

- Un processus de dégénérescence cellulaire.
- Un processus de prolifération interstitielle.

Processus de dégénérescence cellulaire :

Nous admettons volontiers, à la suite des recherches de Fiessinger N., Noël A., Martin J.-F., et aussi à la suite de nos constatations, que la cellule est l'élé-

ment le plus sensible du tissu hépatique et que le seul critère de cette sensibilité est le test mitochondrial. S'il est vrai, que d'après le protocole de nos expériences, les lésions cellulaires apparaissent les premières, il est vrai aussi, que la précession de ces lésions n'a pas un caractère absolu et constant. Que remarquons-nous en effet dans les premières semaines de l'infection ? Simplement « quelques » plastas vacuolaires au niveau de « quelques » cellules dont le caractère n'est pas forcément d'être situées au voisinage d'un espace porte, mais ayant plutôt tendance à se trouver disséminées à l'intérieur des lobules, au hasard, sans qu'une règle immuable en dirige l'apparition et l'ordination.

D'ailleurs, quelle valeur peut-on accorder à la vacuolisation de ces plastas, qui s'accompagnent fréquemment d'une légère raréfaction du chondriome au niveau de la cellule intéressée ? Ces aspects, on peut les trouver chez le cobaye normal et en particulier chez le cobaye inanitié. Est-ce suffisant pour admettre que leur présence soit nécessaire à l'évolution vers la cirrhose ? Nous ne le croyons pas, car, par la suite, alors que déjà apparaît l'infiltration périportale, il arrive souvent pour ne pas dire constamment, que les lésions de dégénérescence cellulaire restent vraiment discrètes, se traduisant par quelques aspects de surcharge mitochondriale avec parfois des débuts d'homogénéisation, ou bien de rares cellules en chondriolyse. Dans l'ensemble, le chondriome garde un aspect relativement actif, avec tout au plus, dans certains lobules, une discrète translation des

formes actives de la périphérie vers le centre. Mais toujours un fait important domine, c'est le caractère diffus et contingent de ces lésions. Les cellules au voisinage d'un îlot lympho-histiocytaire déjà considérable, n'apparaissent pas forcément lésées. A côté des rares éléments présentant des images d'homogénéisation et même de dégénérescence grasseuse à son début, on trouve de nombreuses cellules à chondriome normal ou présentant des signes de grande activité (cobaye n° 11, série 54).

A un stade plus avancé, il nous deviendra difficile de faire une démarcation précise entre les deux processus. Les lésions cellulaires sont alors nettement plus accusées, tout en conservant leurs modalités, bien que cette constatation ne soit pas encore absolue. Suivant les animaux, en effet, on peut noter des variations en ce qui concerne l'importance respective des lésions de dégénérescence cellulaire et de la réaction interstitielle. A ce stade, on notera cependant une prédilection particulière des lésions cellulaires pour les éléments situés au voisinage des espaces portes. Au sein même des îlots, nous trouverons des cellules dégénérées, mais quelquefois aussi, des cellules absolument normales d'apparence (cobaye n° 7, série 54). Ce fait ne confirme-t-il pas notre opinion que les lésions cellulaires évoluent seules ? Peu leur importe l'afflux lympho-histocytaire, elles dégénéreront après avoir résisté aux agressions répétées de l'agent microbien et peut-être même aussi, nous devons le dire, à l'encerclement qui a lieu, qui les isole de leurs congénères, loin desquelles elles ne pourront plus vivre, comme si

la vie en société leur était nécessaire. Que conclure de cette marche inexorable vers la mort de ces éléments doués de propriétés vitales si grandes, de cette marche qui se fait d'une façon discontinue, mais progressive, comme si pour certains éléments ou pour certains animaux la résistance était moindre ?

Nous pensons qu'il est vain de vouloir affirmer une conclusion quel qu'elle soit dans ce domaine qui dépend de la vie et nous dirons simplement, comme nous l'avons déjà dit et comme nous le répéterons, que le processus dégénératif cellulaire suit son chemin, seul. Les éléments qui le constituent essayeront de lutter, le plus souvent en perdant, contre les écueils qu'ils rencontrent. Par moments, plus résistants qu'à d'autres, ils garderont longtemps leur caractère actif, ou bien rapidement ils dégénéreront.

Processus de prolifération interstitielle :

Parallèlement à cette dégénérescence, nous trouvons précocement l'arrivée d'éléments étrangers qui vont s'installer comme en terrain conquis. Rapidement, on constate leur présence. Le plus souvent et même constamment, c'est au niveau des espaces biliaires. Au début, on ne les trouve qu'autour de quelques espaces de Kiernan, d'autres restant parfaitement sains, c'est le caractère parcellaire des lésions déjà signalé par les auteurs. La plupart du temps, cette infiltration est précédée par une vaso-dilatation capillaire et même vasculaire intense. Les éléments constitutifs sont des cellules jeunes : histiocytes, lymphocytes, dont l'appar-

rition semble souvent secondaire ou être accompagnée par un afflux kuppférien notable. Plus tard, à côté de ces éléments de type histiocyttaire, on trouvera des fibroblastes et quelques plasmocytes. Fréquemment, le nombre de ces éléments est déjà important avant même que la cellule noble ait manifesté sa souffrance et alors, pourquoi ne contribueraient-ils pas dans une certaine mesure à accuser ou à précipiter cette souffrance ?

Il semble que leur arrivée soit quelquefois précédée par une adaptation des éléments préexistants, traçant le chemin à suivre. Nous voulons parler de la « collagénisation » des fibres réticulées et du développement du collagène, développement qui se fait toujours en premier lieu au niveau des espaces portes. Ils tracent les voies de pénétration, dont le trajet est le plus souvent interlobulaire ; ou alors, ce n'est qu'après une conquête partielle des cellules, que ces derniers s'organisent en vue d'une étape prochaine, qui conduira à la sclérose annulaire ou diffuse. Mais là encore, il faut noter la marche discontinue, tout en restant progressive, de cette réaction. Souvent elle apparaît la première, commence à s'installer, puis semble stationner comme si une force arrêta sa progression. Les cellules nobles s'altèrent alors, puis deuxième bond plus ou moins important de cette réaction, et ainsi de suite jusqu'à la conquête définitive. On pourrait, par conséquent, croire à une interaction réciproque d'un processus sur l'autre. Comme par exemple dans le cas qui nous intéresse : un premier assaut conjonctif qui va s'arrêter rapidement et provoquer des lésions cel-

lulaires qui, lorsque leur intensité est assez prononcée, entraînent automatiquement une deuxième vague d'assaut conjonctive. En réalité, il n'en est rien. Comme nous l'avons noté, on a plus volontiers l'impression que chaque élément réagit à sa manière, d'une façon discontinue, ce qui nous a permis de penser à l'hypothèse précédente.

De cette impression rapidement esquissée, par le manque de temps, que devons-nous retenir ?

1° L'existence, reconnue par tous les auteurs, de deux modes de réaction du tissu hépatique aux agents toxiques et en particulier à l'agent infectieux qu'est le bacille tuberculeux.

2° Qu'il ne semble pas y avoir un ordre chronologique précis et facilement décelable, permettant d'affirmer la précession des lésions cellulaires, mais permettant de constater la prédominance initiale des lésions interstitielles.

3° La marche parallèle de la dégénérescence cellulaire et de la réaction conjonctive qui vont procéder d'une manière discontinue, mais aller toujours de l'avant, pour aboutir à la cirrhose.

4° Le rôle spectaculaire que doit conserver l'expérimentateur devant la marche de ces lésions, en éloignant de son esprit toute tentative d'affirmation, en ce qui concerne leur chronologie et leur interaction réciproque.

INTOXICATION CHRONIQUE PHOSPHORÉE :

En ce qui concerne son mode de début, l'impression qui en résulte est différente de la précédente. Là encore, nous retrouvons évoluant côte à côte les deux processus précédemment cités :

— Un processus de dégénérescence cellulaire.

— Un processus de prolifération interstitielle.

mais un fait frappe d'abord : c'est l'apparition en tout premier lieu des lésions cellulaires.

Nous ne reprendrons pas d'une façon aussi détaillée l'évolution de ces deux processus, qui reste semblable à la précédente, dans ses modalités. Nous n'insisterons que sur les caractères qui nous semblent plus particuliers à ce mode d'intoxication.

Processus de dégénérescence cellulaire :

Au cours de l'intoxication chronique phosphorée, il est le premier en date. Cette dégénérescence se caractérise par les signes habituels et classiques de la dégénérescence cellulaire et frappe avec prédilection les cellules situées au niveau des espaces portes de petit volume, comme si les cellules avoisinant les grands espaces étaient protégées contre l'action du toxique, par l'atmosphère conjonctive plus riche qu'on y trouve (J.-F. Martin).

En plus de ces lésions habituelles, nous trouvons plus fréquemment des images de cyto-stéato-nécrose sans topographie bien délimitée.

Processus de prolifération interstitielle :

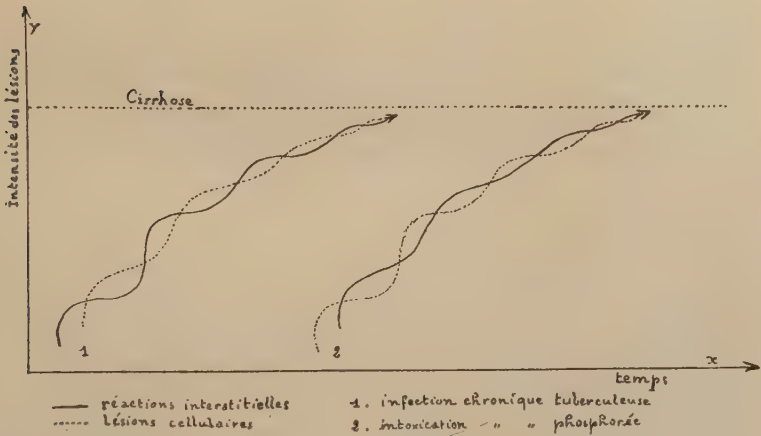
Là encore, la réaction conjonctive apparaît rapidement. D'abord parcellaire, comme les lésions cellulaires, elle tend, par la suite, à prendre un caractère plus uniforme. En ce qui concerne ses modalités, elles restent les mêmes que dans l'infection chronique tuberculeuse. Le seul fait important, c'est qu'elle prend naissance après les lésions parenchymateuses.

Il semble donc que le phosphore touche plus particulièrement et plus précocement la cellule hépatique, contrairement au bacille tuberculeux, qui semble avoir une affinité plus grande pour le tissu interstitiel.

En conséquence, avec les réserves déjà faites, nous aboutissons aux mêmes conclusions que précédemment.

Pour terminer, nous sommes tenté d'objectiver nos résultats de la manière suivante : soient deux axes perpendiculaires : sur l'un, l'axe des abscisses, portons le temps. Sur l'autre, l'axe des ordonnées, inscrivons l'intensité des lésions hépatiques. Sur ce dernier, considérons un point qui corresponde au stade « Cirrhose ». A partir de ce point menons une parallèle à l'axe des abscisses. Si nous représentons, maintenant, l'évolution du processus de dégénérescence cellulaire et l'évolution de la réaction interstitielle par deux courbes d'allure sinusoïdale, qui permettraient de figurer la discontinuité de leur marche, nous voyons que l'évolution vers la cirrhose se fait par un cheminement parallèle de ces deux courbes, dans l'espace

et le temps, et de telle sorte que lorsqu'elles tendent à atteindre le stade définitif de cirrhose nous les voyons se fusionner plus ou moins intimement, indiquant qu'à ce moment il ne nous est plus possible de faire la démarcation entre les deux processus. Notons qu'à leur origine existe un décalage dans le temps en faveur, semble-t-il, de la réaction conjonctive pour l'infection chronique tuberculeuse et sans nul doute en faveur des lésions cellulaires pour l'intoxication chronique phosphorée.



Cette façon de représenter les faits n'a que la valeur toute relative d'un schéma, la science mathématique, pure spéculation de l'esprit, ne pouvant, bien entendu, être appliquée à des phénomènes biologiques.

Nous terminerons ce chapitre en indiquant brièvement ce que nos recherches nous ont permis de cons-

tater, au sujet du problème de la réticulose et des pseudo-canalicules biliaires.

LA RÉTICULOSE :

Ce processus d'infiltration diffuse, bien étudié par Fiessinger N. et Albot G., consiste en une « sclérose péricellulaire » qui semble se développer entre les cellules de Kuppfer et les cellules hépatiques, et au dépens de la charpente normale du foie : les fibres en treillis. L'examen de nos préparations imprégnées à l'argent (technique de Laidleau) ou colorées au trichrome, nous a permis de constater que ces deux techniques mettaient en évidence des formations superposables, ce qui semble bien confirmer l'hypothèse de Fiessinger N. et Albot G., lorsqu'ils écrivent, que la réticulose n'est autre que l'épaississement progressif et diffus des « gitterfasern » qui, à l'état normal ne sont pas assez volumineuses pour être visibles après coloration. Cet épaississement, débute toujours au voisinage des espaces portes lorsque ceux-ci présentent déjà une légère infiltration. L'apparition est donc précoce et là encore, nous avons pu voir que l'évolution de ce phénomène était de même parallèle à l'évolution des lésions cellulaires, et présentait la même discontinuité, sans qu'on puisse parler d'interaction réciproque.

LES PSEUDO-CANALICULES BILIAIRES :

Les différentes théories invoquées pour expliquer l'apparition de ces formations épithéliales au sein de

la sclérose, se trouvent particulièrement bien rapportées dans la thèse de Plauchu. Nous nous inspirerons de ce travail pour rappeler ici la théorie de la différenciation cellulaire des éléments sécréteurs entrevue par Klebs, en 1869, et la théorie éclectique soutenue par Roussy, Cornil, et Oberling.

Théorie de la différenciation cellulaire :

Pour ses défenseurs, parmi lesquels nous trouvons les noms de Kelsch, Kierner, Charcot, Gombault, etc., les pseudo-canalicules biliaires auraient pour origine les travées hépatiques. Les cellules constituant ces dernières, sous l'influence du processus pathologique, subiraient une véritable « métaplasie régressive » leur faisant perdre leur « caractère sécréteur ». Ainsi, il leur serait possible de se transformer en élément cellulaires « excréteurs ».

Théorie éclectique :

Soutenue par les auteurs modernes, elle se base sur les constatations suivantes :

« Au début de la formation d'une glande on trouve en présence une poussée épithéliale formée de tubes pleins et une poussée conjonctivo-vasculaire. Pendant toute la vie, il y aura un rythme équilibré entre ces deux systèmes. Ce rythme sera troublé au cours des processus de sclérose qui entraînent une grande destruction de la glande. Ce qui fait que dans certains cas, les théories antérieurement émises (en particulier la théorie de la prolifération de l'épithélium des voies excrétrices), peuvent être exactes ; mais dans d'autres

cas, pour expliquer la présence des éléments cellulaires isolés, il faut faire appel à la dédifférenciation des éléments sécréteurs ».

Au cours de nos recherches, nous avons fréquemment observé tous les termes de passage entre la cellule hépatique et la cellule des pseudo-canalicules biliaires, ce qui semble bien confirmer la manière de voir des défenseurs de la théorie de la dédifférenciation cellulaire. Nous n'excluons pas pour cela, que dans certains cas, on puisse assister à une véritable prolifération des canalicules déjà existants.

CONCLUSIONS

I. — Le problème de l'histogénèse des cirrhoses hépatiques demeure actuellement pendant entre deux solutions opposées : l'une, qui voit dans la réaction interstitielle le processus primitif et fondamental ; l'autre, qui considère au contraire cette réaction comme secondaire aux lésions parenchymateuses et conditionnée par elles. Nous avons cherché par l'expérimentation sur le cobaye à apporter notre contribution à l'étude de ce problème.

II. — Pour réaliser expérimentalement des scléroses hépatiques, nous avons utilisé deux agents pathogènes : un agent microbien, le bacille tuberculeux, et un agent toxique, le phosphore. Nous avons pu vérifier ainsi que l'infection tuberculeuse chronique, de même que l'intoxication phosphorée chronique, provoquent facilement chez le cobaye le développement d'hépatites scléreuses, revêtant parfois le type annulaire, mais plus volontiers le type de sclérose diffuse.

III. — Pour l'analyse des altérations histologiques initiales, nous avons eu recours aux techniques suivantes : coloration topographique générale par l'hémalum-érythrosine-safran ; étude du collagène par

la coloration trichromique de Masson au bleu d'aniline ; fixation et coloration du chondriome par les techniques de Regaud ; imprégnation argentique de la trame réticulée par les méthodes de Bielchowsky et de Laidleau (ou Foot) ; coloration du glycogène par le carmin de Best.

IV. — Nous avons tout d'abord étudié ou vérifié à l'aide de ces différentes techniques les aspects histologiques du foie du cobaye normal. En ce qui concerne en particulier le chondriome, nous avons constaté que les formes d'activité fonctionnelles répondent aux filaments et aux grains fins, alors que les formes de repos, groupées dans les régions péri-sus-hépatiques, sont représentées par des granulations volumineuses et peu nombreuses.

V. — Dans l'hépatite chronique tuberculeuse, les lésions intéressent, d'emblée et d'une manière dès le début prédominante, le tissu interstitiel, sous la forme de l'îlot lympho-histiocytaire périportal classique. Dans cet îlot, la réaction collagène apparaît très précocement et ainsi l'évolution vers la sclérose se dessine dès les stades tout initiaux de la maladie. Les lésions cellulaires, et d'une manière plus précise les lésions mitochondriales, — disparition des formes d'activité, vacuolisation des grains, surcharge mitochondriale, homogénéisation, — sont moins précoces : elles manquent toujours lorsque l'espace porte n'est encore le siège d'aucune réaction interstitielle ; elle font assez souvent défaut autour d'îlots lympho-histiocytaires de volume déjà relativement considérable. A un certain

degré d'évolution des lésions, elles deviennent constantes, mais demeurent toujours, semble-t-il, plus discrètes que les altérations interstitielles. Suivant les animaux d'ailleurs, quelques variations peuvent être notées en ce qui concerne l'importance respective des deux ordres de lésions.

VI. — Dans l'hépatite chronique phosphorée, les lésions cellulaires — lésions mitochondriales et cyto-stéato-nécrose, — s'observent d'une manière manifestement plus précoce et leur importance aux stades initiaux de la maladie, prime celle des altérations interstitielles. Celles-ci n'en apparaissent pas moins avec une grande rapidité, caractérisées par l'infiltration lympho-histiocytaire et une réaction souvent remarquablement précoce de la trame des régions péri-portales.

VII. — Nos recherches nous laissent l'impression que, dans la réaction des différents éléments du tissu hépatique aux agressions morbides, il n'y a pas nécessairement précession de l'atteinte de l'un quelconque de ces éléments par rapport aux autres, ni surtout interdépendance obligatoire dans un sens ou dans l'autre, entre les altérations parenchymateuses et les altérations interstitielles. Nous pensons que chacun des éléments du tissu hépatique répond pour son propre compte à l'agression infectieuse ou toxique, sans que sa réponse soit nécessairement subordonnée aux réactions des éléments voisins. Autrement dit, l'atteinte paraît concomitante, parallèle, et non hiérarchisée. Suivant les cas, et, sans doute, surtout suivant la na-

ture de la cause pathogène, ces atteintes élémentaires peuvent s'associer, se combiner, s'intriquer de manières diverses, réalisant ainsi tantôt la prédominance initiale des lésions parenchymateuses (cas de l'hépatite chronique phosphorée), tantôt la prédominance initiale des lésions interstitielles (cas de l'hépatite chronique tuberculeuse).

Vu :

Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Le Président de la Thèse,
R. NOEL.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 7 Juin 1939

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Etant donné le nombre considérable de travaux consacrés au problème que nous venons d'étudier, nous n'en mentionnerons ici qu'un certain nombre, que nous avons jugé utile d'être consultés, et qui ne figurent pas, ou dont la publication est postérieure au travail de :

MARTIN (J.-F.). — Stades initiaux de la cirrhose hépatique. *Ann. de Méd.*, t. XXI, n° 2, février 1927.

auquel nous prions les lecteurs de se reporter.

ALBOT (G.). — *Hépatites et cirrhoses*. Masson, 1931.

— Classification anatomo-clinique des hépatites et des cirrhoses. *Ann. d'Anat. Path.*, 13, 906-919, juillet 1936.

AUBEL (E.), REICH (W.) et LANG (M.). — Sur l'état du glycogène dans le foie. *C. R. Ac.*, 206, 777, 1938.

AUBERTIN (Ch.) et HÉBERT (P.). — Hyperhépatie et surcharge glycogénique du foie dans l'intoxication alcoolique expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 6 juin 1908, p. 999.

ASKANAZY (M.). — Notions et conceptions récentes sur les cirrhoses hépatiques. *Lisboa Medica*, n° 7, 1930, pp. 343-367.

BALAN. — Der Einfluss der experimentellen Phosphorvergiftung auf das Fettgewebe. *Beitr. Path. Anat.*, 76, 198, 1927.

- BENOIT (J.). — Sur la fixation et la coloration du chondriome.
C. R. Soc. Biol., mai 1922, p. 1101.
- BERNARD (L.) et LÖEDERICH (L.). — Sur l'état clair des cellules
hépatiques. *La Presse Médicale*, 15 juillet 1908, n° 57,
p. 451.
- BEST. — Ueber glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei
Entzündung und Eiterung. *Beitr. zur allg. Path.*, 33,
585, 1903.
- Ueber Karminsfärbung des glycogens. *Zeits. f. Wiss.
Mikr.*, 23, 319, 1906.
- BOEHM (P.) et ASCHER (L.). — Ueber den feineren Bau der
Leberzellen bei verschiedenen Ernährungszuständen
Zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Leber. *Zeitsch.
f. Biologie*, vol. LI, fasc. 4, p. 409-435, 1908.
- BURGHGREAVE (P.). — Etude sur la valeur comparative de
différents fixateurs en vue de la recherche du glycogène
dans les tissus. *Bull. Hist. Appl.*, 10, 73, 1933.
- CAILLIAU (F.). — Les hépatites scléreuses de l'hérédo-syphilis
et leur pathogénie. *Ann. Anat. Path.*, n° 7 bis, octobre
1929
- COLLIN (R.) et FLORENTIN (P.). — Sur le gigantisme nucléaire
à l'état normal. *C. R. Soc. Biol.*, 119, 859, 1935.
- CORNIL (V.) et CARNOT (P.). — De la cicatrisation des plaies
du foie. *Semaine Médicale*, 2 novembre 1898.
- CORNIL (L.) et MOSINGER (N.). — Considérations générales sur
les processus de sclérose. *Ann. Anat. Path.*, n° 7 bis,
octobre 1929.
- COYNE et CAVALIÉ, — Sur la disposition des cellules hépati-
ques en une couche de cellules aplaties, à la périphérie
des lobules hépatiques chez le porc. *C. R. Soc. Biol.*,
6 juin 1905, p. 1032.

- DE GRAILLY. — L'insuffisance cellulaire du foie et ses indications thérapeutiques. *Congrès International de l'Insuffisance Hépatique*, Vichy, 1937.
- DOMAGH (G.). — Experimentelle erzeugte Leberzirrhose beim Kaninchen. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 29 B, 3 H, 14 juin 1929.
- DOYON (M.) et BILLET (J.). — Action élective du chloroforme sur le foie. *C. R. Soc. Biol.*, 20 mai 1905, p. 853.
- DOYON (M.), GAUTIER (Cl.) et POLICARD (A.). — Lésions hépatiques provoquées par l'anesthésie chloroformique. *C. R. Soc. Biol.*, 9 janvier 1909, p. 27.
- DOYON (M.), MOREL (A.) et BILLET (J.). — Altérations du foie provoquées par le chloroforme. *C. R. Soc. Biol.*, 21 janvier 1905, p. 108.
- DRAGOIN (J.) et FAURÉ-FRÉMIET. — Divers aspects de la cellule hépatique chez les têtards de *Rana temporaria* nourris avec de la thyroïde. *C. R. Soc. Biol. Paris*, t. LXXXI, 23 juillet 1921, p. 435.
- FAVRE (M.) et DECHAUME (J.). — Adénome ou inflammation. Les reconstructions épithéliales dans l'inflammation chronique. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 décembre 1928.
- FAVRE (M.) et MARTIN (J.-F.). — Contribution à l'étude de la constitution des formations conjonctives des scléroses. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 décembre 1937.
- FERRER (Diégo). — Sobre esclerosis. *Ars Medica*, n° 66, février 1931, pp. 37-60.
- FIESSINGER (N.). — La cellule hépatique. *Rev. Gén. d'Histologie*, t. IV, fasc. 13, Masson, 1911.
- Contribution à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications

brutales chez des batraciens. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 6 mars 1909, p. 391 ; 13 mars 1909, p. 426 ; 27 mars 1909, p. 494.

— Utilisation du tannage bichromaté pour la recherche du glycogène hépatique. *C. R. Soc. Biol.*, 66, 182, 1909.

— A propos des lésions expérimentales des cellules du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 18 décembre 1909, p. 777.

— Altération cellulaire et insuffisance fonctionnelle en pathologie hépatique. *Polska Gazeta Lekarska*, n° 43, 1927.

— Asymétrie lésionnelle et asynergie fonctionnelle et pathologie hépatique. *Biol. Méd.*, vol. XVIII, n° 8, 1928.

FIESSINGER (N.) et ALBOT (G.). — Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie. *Ann. d'Anat. Pathol.*, n° 7 bis, octobre 1929.

FIESSINGER (N.), ALBOT (G.) et DIERYCK (J.). — Le retentissement hépatique de la stase biliaire. (Etude expérimentale et anatomo-clinique). *Ann. d'Anat. Pathol.*, t. VIII, n° 6, juin 1931.

FIESSINGER (N.) et LYON-CAEN (L.). — Les altérations du chondriome des mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 12 mars 1910, p. 454.

FIESSINGER (N.), WOLFF (M.) et BLUM (G.). — Les hépatites expérimentales de la souris par les inhalations de tétrachlorure d'éthane. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, n° 20, 3 juin 1922, p. 10.

FIESSINGER (N.) et WOLFF (M.). — Les lésions dégénératives et réactionnelles dans l'hépatite expérimentale de la souris intoxiquée par du tétrachloréthane. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 87, n° 27, 1922.

FIESSINGER (N.) et Roudowska (L.). — La cirrhose biliaire expérimentale. Etude de pathologie et d'histogénèse générales. *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, t. XXVI, n° 1, janvier 1914, pp. 18-50.

GENDRE (H.). — A propos des procédés de fixation et de détection histologique du glycogène. *Bulletin Hist. Appl.*, 14, 262, 1937.

— Le problème histochimique et histophysiologique du glycogène musculaire. *Thèse Lyon* 1938.

GÉRAUDEL (E.). — Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire. Paris, Masson, 1909.

— Le phénomène majeur de l'inflammation est une lyse des substances intercellulaires. *C. R. Soc. Biol.* Paris, 16 décembre 1922, p. 1.277.

— L'inflammation du foie. *Ibid.*, 23 décembre 1922, p. 1.345.

— Note sur la structure du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 11 mars 1905, p. 468.

— Cirrhose tuberculeuse hypoplasique (hyperplasie parenchymateuse minima). *Ibid.*, 20 mars 1909, p. 472.

GILBERT (A.), JOMIER (J.). — Contribution à l'étude de la fonction adipopexique. La graisse du foie dans ses rapports avec le moment de l'ingestion. *C. R. Soc. Biol.*, 7 janvier 1905, p. 18.

— Sur la teneur du foie en glycogène, suivant les régions. *C. R. Soc. Biol.*, 7 janvier 1905, p. 17.

— Note sur la répartition du glycogène hépatique à l'état normal et à l'état d'inanition. *Ibid.*, 21 janvier 1905, p. 81.

— Contribution à l'étude de la fonction adipopexique du foie. Note sur les diverses localisations de la graisse hépatique. *Ibid.*, 14 janvier 1905, p. 65.

GILBERT (A.), LEREBoulLET (P.). — Des cirrhoses alcooliques avec ictères. *C. R. Soc. Biol.*, 6 janvier 1908, p. 992.

GRYNFELTT (E.), LAFONT (R.). — Sur la porphyrinurie expérimentale. Lésions du foie chez un lapin porphyrinurique après intoxication chronique par le sulfonal. *C. R. Soc. Biol.*, 9 juillet 1921, p. 292.

— Signification physiopathologique de la margination des chondriosomes de la cellule hépatique au cours de l'intoxication par le sulfonal. *Ibid.*, 23 juillet 1921, pp. 405-408.

GUILLIERMOND. — Le chondriome. Hermann, édit., Paris, 1936.

HALL (E.) et BUTT (Edw.). — Cirrhose pigmentaire expérimentale par intoxication cuivrique. *Arch. of Path.*, n° 1, 1928.

HANDOWSKY, SCHULZ et STAEMMLER. — Sur l'intoxication aiguë et chronique par les métaux lourds. *Arch. expér. Path.*, 110, 1925.

HANOT. — La cirrhose hypertrophique. Paris. Rueff., 1892.

HERXHEIMER (G.). — Hyperplasie, hypertrophie. *Hanab. der Spez. Pathol. Anat. u. Histol.*, Henke-Lubarsch, t. V/1, Leber, Berlin, J. Springer, 1930.

HURST (Weston), HURST (Phyllis). — The actiologie of hepatolenticular degeneration : Experimental liver cirrhosis. *Journ. of Pathol. and Bacter.*, avrii 1928, t. XXXI, n° 2, p. 303.

JOANNEVICS. — Über exper. Leber cirrhose. *Wien. Klin. Wehnschr.*, 1904.

KAHLSTORF (A.). — Untersuchen über Infiltrate im periportalen Bindegewebe der Leber. *Zeiglers Beiträge Z. pathol. Anat. u. z. allgem Pathol.*, t. 778 ; fasc. 3 ; pp. 512-525, 1927.

LAGUESSE. — Sur le sort des chondriomes après l'élaboration des grains de sécrétions. *Bull. d'Hist.*, tome I, 1924.

LANGERON (M.). — Précis de microscopie. Paris, Masson, 1934.

LEITMANN. — Ueber experimenteller Leberzirrhose. *Virch. Arch.*, 261, 1926, pp. 767-775.

LEREBOULLET. — La cirrhose biliaire. *Thèse Paris*, Masson, 1902.

MALLORY, PARKER et NYE. — Experimental pigment cirrhosis due to copper and its relations to hematochromatosis. *Journ. of Med. Res.*, 42, n° 5, 1921.

MALYSCHEW (B.). — Weber die Rolle der Kupffer'schen Zellen bei aseptischer Entzündung der Leber. *Zieglers Beiträge Z. pathol. Anat. u. z. allegem. Pathol.*, t. 78 ; fasc. 7 ; pp. 1-15 ; 1927.

MARTIN (J.-F.) et CROIZAT (P.). — Le foie dans les chocs et les réactions anaphylactiques. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 juillet 1927.

— Cirrhose hépatique et anaphylaxie (étude expérimentale). *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VI, n° 7 bis, octobre 1929, pp. 946-948.

MARTIN (J.-F.), CROIZAT et GUICHARD. — Le chondriome hépatique dans l'amaigrissement par le jeûne prolongé. *Bull. Hist.*, pp. 111-115, 1930.

MAYER (P.). — Zur Färbung des Glykogens. *Zeits. f. wiss. Mikr. u. Mikr. tech.*, 26, 513, 1909.

MAYER (A.). — Remarques à l'occasion de la note de M. Fiesinger. *C. R. Soc. Biol.*, 18 déc. 1909, p. 778.

MAYER (A.), RATHERY (F.), SCHAEFFER (G.). — Lésions du rein et du foie produites par injection d'acides gras,

de savons et d'éthers. *C. R. Soc. Biol.*, 25 juillet 1908.
p. 210.

— Lésions expérimentales des cellules du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 11 décembre 1909, p. 709.

MIRONESCO (Th.). — La présence du glycogène dans les noyaux des cellules. *C. R. Soc. Biol.*, 18 nov. 1909, p. 731.

NATTAN-LARRIER (L.). — Note sur la structure du foie du cobaye nouveau-né. *C. R. Soc. Biol.*, 27 oct. 1900, p. 883.

NOEL (R.) et PIGEAUD. — Le chondriome de la cellule hépatique aux différents âges de la vie intra-utérine chez l'homme. *Bull. Hist.*, pp. 33-43, 1930.

NOEL (R.) et ROSIER (H.). — Application à l'étude de la localisation périportale des cirrhoses de quelques données relatives à l'histophysiologie du lobule hépatique. *C. R. Soc. Biol. Lyon*, 19 mai 1924, p. 1.439.

OSHIMA (F.) et SIEBERT (F.). — Experimentelle chronische Kupffervergiftung. Ein Beitrag zur Frage der Pathogenese der Hemochromatose. *Beitr. Pathol. Anat.*, B. 84, H. 1, pp. 106-110.

PLAUCHU (M.). — Scléroses et réactions tissulaires. *Thèse Lyon* 1934.

POLICARD (A.). — Sur la structure des mitochondries. *C. R. Soc. Biol.*, 16 janvier 1909, p. 100.

— Sur le mécanisme de formation des figures pseudo-adénomateuses observées dans les organes en voie de sclérose (foie, poumon). *Journ. de Méd. de Lyon*, n° 248, 5 mai 1930.

PRATT (D.-W.). — Experimentelle Untersuchungen über die Kapillärwände der Leber, die Beziehungen der Kupffer'schen Sternzellen zu ihnen, nebst Beobachtungen

über die Tätigkeit der Kapillarendothelien in verschiedenen Kapillargebieten. *Zieglers Beiträge z. pathol. Anato. u. z. allgem. Pathol.*, t. 78, fasc. 3, pp. 544-550.

RATHERY (F.), SAISON (M.). — Lésions du foie provoquées par le chloroforme. *C. R. Soc. Biol.*, 11 déc. 1909, p. 716.

REGAUD (Cl.). — Attribution aux « formations mitochondriales » de la fonction générale « d'extraction et de fixation électives » exercée par les cellules vivantes sur les substances dissoutes dans le milieu ambiant. *C. R. Soc. de Biol.*, 5 juin 1909, p. 919.

— Participation du chondriome à la formation des grains de ségrégation dans les cellules des tubes contournés du rein. *C. R. Soc. de Biol.*, 19 juin 1909, p. 1034.

RIOU (J.). — Fibre argentaffine et système réticulé. *Thèse Lyon* 1936.

ROBERTS-CHAVES (P.). — Sur les formations siderophiles. Siderophilie diffuse de la cellule hépatique. *C. R. Soc. Biol. Lisbonne*, 14 mai 1921, p. 1.003.

ROESSLE (R.). — Die Entzündungen der Leber. *Handb. der Spez. Pathol. Anat. u. Histol.*, Henke-Lübarsch, t. V/1, Leber, Berlin. J. Springer, 1930.

— Classification des cirrhoses hépatiques. *Ann. d'Anat. pathol.* (1^{er} rapport, suppl. n° 7 bis, octobre 1929).

— Hepatose und Hepatitis. *Schw. Med. Woch.*, 59, n° i, 1929, p. 4.

ROUS (Peyton) et LARIMORE (L.). — The biliary factor in liver lesions. *Journ. of Exp. Med.*, 32, 1920, p. 249.

SAVY (P.). — Considérations anatomo-cliniques sur l'atrophie et l'hypertrophie du foie dans les cirrhoses alcooliques. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 juillet 1924.

- SCHABADASCH (A.-L.). — Principles of fixation and staining of glycogen for micro and macroscopic study. *Bull. Biol. et Med. exp. U.R.S.S.*, 4, 13-16, 1937.
- SCHWOSTECK. — Zur Pathogenese der Leber zirrrose. *Wrin. Klin. Woch.*, 35, 17 et 18, 1922, pp. 312-408.
- STERNBERG. — Pathologische Anatomie der Leberzirrhose. *Wien. Med. Woch.*, n° 34-35, 1922.
- ГУПА (A.). — Sur l'emploi du nitrate d'urane dans la fixation des mitochondries. *C. R. Soc. Biol.*, nov. 1921, p. 848.
- UMBER et HEINE (K.). — Experimentelle Studien über die cholangie. *Arch. f. exper. Pathol.*, t. 103, 1924, pp. 329-363.
- WELTMANN (O.). — Die Zirrhosen der Leber. *Wien. Klin. Woch.*, 1928, pp. 1.301-1.304 et 1.349-1.351.
- WILLER (H.). — Zur genese der Sog. Gallengangs : Wucherungen. *Centralbl. f. Allg. Pathol.*, 45, 1929, p. 313.
- Weiterer Beitrag zur genese der Sog. Gallengangs-wucherungen. *Ibid.*, 47, n° 11, 1930, p. 369.
- WILLSTATTER (R.) et ROHDEWALD (M.). — Ueber den Zustand des Glykogens in der Leber, im Muskel und im Leukocyten. *Zeitsch. f. Physiol. Chem.*, 225, 103, 1934.
- ZYPKIN (S.-M.). — Ueber die biliäre Zirrhose und ihre Beziehung zu sonstigen Formen der Leberzirrhose. *Virsch. Arch.*, 262, 1926, p. 789.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER.	11
1) Généralités.	11
2) Historique.	18
3) Les Théories.	25
CHAPITRE II :	
1) Rappel histo-physiologique.	31
2) Les modes de réactions des différents éléments du tissu hépatique.	46
CHAPITRE III :	
1) Techniques.	53
2) Expérimentation.	63
SÉRIES TUBERCULEUSES.	67
SÉRIES PHOSPHORÉES.	79
Intoxication par le tétrachlorure de carbone.....	90
CHAPITRE IV. — Discussion des Résultats.....	95
CONCLUSIONS.	107
BIBLIOGRAPHIE.	111

IMPRIMERIE DES FACULTÉS
67^{ter}, Rue de Marseille
===== LYON =====

